



**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE SANTA CATARINA**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIA E ENGENHARIA DE MATERIAIS**

Vinicius de Menezes Schiefferdecker

**COBERTURA NANOFIBROSA DE BLENDAS DE POLI (ÁCIDO
LÁCTICO-CO-ÁCIDO GLICÓLICO) /POLI (ÓXIDO DE ETILENO)
COM IBUPROFENO PARA TRATAMENTO DE ÚLCERAS
ARTERIAIS**

Florianópolis

2023

Vinicius de Menezes Schiefferdecker

**COBERTURA NANOFIBROSA DE BLENDAS DE POLI (ÁCIDO
LÁCTICO-CO-ÁCIDO GLICÓLICO) /POLI (ÓXIDO DE ETILENO)
COM IBUPROFENO PARA TRATAMENTO DE ÚLCERAS
ARTERIAIS**

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais da Universidade Federal de Santa Catarina – Campus Florianópolis para obtenção do Grau de Mestre em Ciência e Engenharia de Materiais.

Orientadora: Profa. Dra. Claudia Merlini

Coorientador: Prof. Dr. Marcos Antonio Segatto Silva

Florianópolis

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

de Menezes Schiefferdecker, Vinicius
COBERTURA NANOFIBROSA DE BLENDAS DE POLI (ÁCIDO LÁCTICO
CO-ÁCIDO GLICÓLICO) /POLI (ÓXIDO DE ETILENO) COM IBUPROFENO
PARA TRATAMENTO DE ÚLCERAS ARTERIAIS / Vinicius de Menezes
Schiefferdecker ; orientador, Claudia Merlini,
coorientador, Marcos Antonio Segatto Silva, 2023.
123 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro Tecnológico, Programa de Pós-Graduação em
Ciência e Engenharia de Materiais, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Ciência e Engenharia de Materiais. 2. Eletrofiliação.
3. Blenda polimérica. 4. Úlceras arteriais. 5. Cobertura
analgésica. I. Merlini, Claudia . II. Antonio Segatto
Silva, Marcos. III. Universidade Federal de Santa
Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia
de Materiais. IV. Título.

Vinicius de Menezes Schiefferdecker

COBERTURA NANOFIBROSA DE BLENDAS DE POLI (ÁCIDO LÁCTICO-CO-ÁCIDO GLICÓLICO) /POLI (ÓXIDO DE ETILENO) COM IBUPROFENO PARA TRATAMENTO DE ÚLCERAS ARTERIAIS

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de “Mestre em Ciência e Engenharia de Materiais” e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais

Florianópolis, 15 de Março de 2023.

Prof.^a Dr.^a Claudia Merlini
Orientadora

Prof. Dr. Marcos Antonio Segatto Silva
Coorientador

Prof. Dr. João Batista Rodrigues Neto
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Guilherme Mariz de Oliveira Barra
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Sergio Henrique Pezzin
Universidade do Estado de Santa Catarina

Este trabalho é dedicado à minha avó,
Nancy Reis de Menezes.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof^ª. Dr^ª. Claudia Merlini, meu agradecimento sincero pela orientação, incentivo, respeito, e por acreditar no meu potencial. Tenho muita sorte de ter sido orientado durante estes quase 6 anos de trabalho juntos pela Dr^ª. com tanto talento na área da educação, obrigado pela paciência, obrigado pelo exemplo e muito obrigado por ter me acompanhado nesta trajetória.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Marcos Segatto, pelas portas abertas, pela motivação, transparência, cumplicidade e ensinamentos. Seu apoio foi fundamental para o andamento da pesquisa.

Ao Prof. Dr. Guilherme Barra, pelo respeito, transparência, serenidade e por ter aberto as portas do POLICOM durante esta trajetória.

Aos colegas de trabalho, do POLICOM e do LCQ, em especial à Prof^ª. Márcia, ao Prof. Andrey, à Vanessa, ao Lucas, à Bruna, à Danay e aos demais integrantes, pelo acolhimento, apoio, amizade e troca de experiências durante este trajeto.

Às minhas mães Pollyana e Veronica, pela educação, incentivo, amor incondicional e principalmente por nunca terem desistido e continuarem acreditando em mim. Sou grato à Deus por ter sido criado por vocês.

À minhas irmãs Paula e Bruna, e a todos da minha família, que de alguma forma contribuíram, acreditando e me incentivando durante todos os momentos da minha vida.

À Universidade Federal de Santa Catarina e ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais (PGMAT).

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro.

Ao Hi-Profile, Morten Granau, Astrix, Vini Vici, Captain Hook, Groundbass, Fernanda Pistelli, Phaxe, Querox e diversos outros artistas, pelos sets incríveis que me acompanharam durante as horas de estudos.

A todos aqueles que de alguma forma colaboraram na realização deste trabalho, muito obrigado.

“Eu estou sempre fazendo aquilo que não sou capaz,
numa tentativa de aprender como fazê-lo”.

(Vincent Van Gogh, 1885)

Trabalhos publicados em congressos científicos:

1 - Vinicius de Menezes Schiefferdecker; Claudia Merlini; Guilherme Mariz de Oliveira Barra; Márcia Azevedo Bastian Manfredi. **Blenda nanofibrosa processada via técnica de eletrofiação para cobertura de feridas causadas por úlceras arteriais.** I Congresso Digital de Nanobiotecnologia e Bioengenharia (I CDNB). 2020.

RESUMO

O tratamento de feridas causadas pelas úlceras arteriais pode ser realizado cirurgicamente, com a restauração do suprimento sanguíneo e com a utilização de curativos e agentes tópicos. Um dos sintomas mais reportados pelos pacientes é o stress resultante da dor, capaz de prejudicar atividades simples do cotidiano. As metodologias tradicionalmente empregadas não são capazes de suprir todas as necessidades da ferida. Neste contexto, a técnica de eletrofição, tem sido alvo de muitas pesquisas. O processo é capaz de produzir curativos com estrutura nanofibrosa que atende requisitos físico-químicos, morfológicos e biológicos. Sua estrutura em rede tridimensional, junto à possibilidade de combinar polímeros constitui uma vantagem frente os métodos comercialmente aplicados. O presente trabalho tem por objetivo desenvolver e analisar as propriedades de membranas eletrofiadas constituídas por uma blenda polimérica obtida com o poli (ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA) e o poli (óxido de etileno) (PEO). É sugerido a incorporação do fármaco analgésico de ibuprofeno (IBU) para reduzir o desconforto resultante da dor. As membranas foram caracterizadas por microscopia eletrônica de varredura (MEV), área de superfície pelo método BET, porosidade percentual, ângulo de contato, espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), calorimetria exploratória diferencial (DSC) e intumescimento percentual. Fibras uniformes e ausentes de defeitos do tipo beads foram obtidas a partir da eletrofição das formulações trabalhadas sem e com a incorporação de 5 %m do fármaco em relação à matriz polimérica, bem como com diferentes frações mássicas de PEO em relação ao PLGA, sendo elas (70:30, 50:50 e 30:70). As membranas apresentaram microestrutura similar à MEC para a adesão celular, em rede tridimensional, com elevada área de superfície e porosidade percentual aceitável entre 60 e 80 %. A incorporação do PEO causou decréscimo abrupto no ângulo de contato na grande maioria das amostras, indicando comportamento hidrofílico para as blendas. A adição de PEO e a incorporação de IBU ao polímero de PLGA elevou o grau de cristalinidade em 10 a 20 %. Dentre as composições avaliadas, a membrana de PLGA/PEO(50:50)_IBU com diâmetro médio das fibras em 621 ± 132 nm, porosidade em 67,88 %, ângulo de contato de 11 ± 1 °, T_g e T_f de 49 °C e 160 °C, percentual de intumescimento em 519 ± 50 para 30 segundos e cinética de liberação praticamente estável ao longo do tempo, exibiu propriedades mais satisfatórias.

Palavras-chave: Eletrofição, Úlceras arteriais, Curativo analgésico, Blenda polimérica, Ibuprofeno.

ABSTRACT

The healing treatment of wounds caused by arterial ulcers can be performed surgically, with the restoration of blood supply and with the utilization of dressings and topical agents. One of the most reported symptoms by patients is the stress resulting from pain, able to disrupt simple daily activities. Traditional methodologies applied are not able to supply all wound needs. In this context, electrospinning technique, have been aim of several research. The process is able to produce dressings with nanofiber structure that comply physicochemical, morphological and biological requirements. Its structure in a three dimensional network, next to the possibility of combining polymers, constitutes a great advantage among commercial methods applied. The present work aims to develop and analyse electrospun mats properties constituted by a polymeric blend obtained with poly (lactid acid – co – glycolic acid) (PLGA) and poly (ethylene oxide) (PEO). It is suggested the incorporation of the analgesic drug ibuprofen (IBU) in order to reduce discomfort caused by pain. The electrospun mats were characterized by scanning electron microscopy (SEM), surface area from BET method, percentual porosity, contact angle, infrared spectroscopy with Fourier transform (FTIR), differential scanning calorimetry (DSC) and percentual swelling. Uniform, defect-free fibers were obtained from the worked formulations electrospun, with and without the incorporation of 5 %m of the drug in relation to the polymeric matrix, as well as, with different mass fractions of PEO in relation to PLGA, such as (70:30, 50:50 and 30:70). The membranes presented adequate microstructure for cellular adhesion in a three dimensional network, with high surface area and percentual porosity acceptable between 60 and 80 %. The incorporation of PEO caused an abrupt decrease in the contact angle, on most of samples, indicating hydrophilic behaviour of the blends. Accordingly to infrared curves it was possible to observe the absorption bands from the carbonil, ester and methyl groups of the respective polymers. The PEO addition and the IBU incorporation to PLGA polymer, increased the crystallinity degree in 10 to 20 %. Among all compositions evaluated, the PLGA/PEO(50:50)_IBU mat with medium diameter of the fiber about 621 ± 132 nm, porosity of 67,88 %, contact angle at $11 \pm 1^\circ$, T_g and T_m around 49°C e 160°C , swelling percentage of 519 ± 50 for 30 seconds and release kinetics practically stable through the time, displayed more satisfactory properties to be used in the proposed application.

Key-words: Electrospinning, Arterial ulcers, Analgesic dressing, Polymeric blend, Ibuprofen.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 Configuração experimental do processo de eletrofiação com coletor fixo; (Desenvolvido pelo autor); (a) Micrografia de fibras aleatórias de PLGA (11 %m) (BASHUR et al., 2006). | 38 |
| Figura 2. Coletor rotatório e microestrutura resultante de uma membrana de PLGA (11 m%); (Desenvolvido pelo autor); (a) Micrografia de fibras orientadas de PLGA (11 m%) (BASHUR et al., 2006). | 39 |
| Figura 3. Força eletrostática envolvida na formação do cone de Taylor durante a aplicação de um campo elétrico no início do processo de eletrofiação (LIMA, 2013).. | 39 |
| Figura 4 Mecanismo de eletrofiação coaxial. Adaptado de (YOON et al., 2018a)..... | 40 |
| Figura 5. Microestrutura das amostras eletrofiadas de PLGA com DMF/THF. (a, b, c) são as amostras de 50000 – 70000 g.mol ⁻¹ com concentrações de 10, 20 e 30 %m/v; (d, e, f) são as amostras de 120000 – 190000 g.mol ⁻¹ também com as concentrações de 10, 20 e 30 %m/v. (LIU, X. et al., 2017)..... | 42 |
| Figura 6. Fenômeno de eletropulverização (BERA, 2016). | 44 |
| Figura 7. Gráfico do diâmetro médio das fibras com o aumento da tensão aplicada de fibras de PVDF produzidas com três diferentes sistemas de eletrofiação. Adaptado de (LI et al., 2016). | 45 |
| Figura 8. Diagrama esquemático da formação de poros na superfície das fibras eletrofiadas. Adaptado de (HAIDER et al., 2018)..... | 47 |
| Figura 9. Teste de ângulo de contato com as membranas de PLGA e PLGA/ALG (4 %m). Adaptado de (LIU et al., 2018)..... | 54 |
| Figura 10. Imagens de feridas nas pernas causadas pela úlcera arterial; (a) ferida em seus primeiros estágios (SANCHEZ; PARTSCH, 2017); (b) ferida necrosada (DISSEMOND et al., 2018). | 56 |
| Figura 11. Cinco estágios do processo de cicatrização de uma ferida. Adaptado de (REZVANI GHOMI., 2019) e (ZAHEDI et al., 2010). | 57 |
| Figura 12 Fluxograma esquemático apresentando as definições de biopolímeros de acordo com a abordagem de (NIAOUNAKIS, 2015). | 60 |
| Figura 13. Representação da estrutura química dos monômeros de (a) LA, (b) GA e (c) PLGA (GENTILE et al., 2014b). | 66 |
| Figura 14 Representação da estrutura química da unidade de repetição do PEO. | 67 |
| Figura 15. Estrutura química do Ibuprofeno. Adaptado de JIANG et al., (2004)..... | 69 |

| | |
|--|----|
| Figura 16 Histologia de tecidos musculares feridos..... | 71 |
| Figura 17. Espuma de Biatain-Ibu a) no momento da inserção à ferida; b) após absorção do exsudato da ferida. (KIRBY, 2008)..... | 71 |
| Figura 18 Curativos de PU (a) Tegarm TM ; (b) Opsite. | 72 |
| Figura 19 Reepitelização da ferida com o curativo Biobrane TM , (a) dia 0; (b) dia 6; (c) dia 9 (WEE CHEAH; CHONG; TAN, 2014). | 72 |
| Figura 20 Dermagraft® como recebido do pacote (MARSTON, 2004)..... | 73 |
| Figura 21 Representação esquemática do processo de preparação das soluções poliméricas de PLGA, PLGA_IBU, PLGA/PEO, PLGA/PEO_IBU. Desenvolvido pelo autor..... | 75 |
| Figura 22 Micrografias de MEV das membranas eletrofiadas de PLGA puro e PLGA_IBU, bem como, PLGA/PEO e PLGA/PEO_IBU com diferentes frações mássicas de PLGA/PEO (70:30, 50:50 e 30:70), tensão elétrica de 18 kV, vazão de alimentação de 1 mL.h ⁻¹ e distância agulha/coletor de 25 cm..... | 81 |
| Figura 23 Histogramas com a distribuição do diâmetro das fibras. | 82 |
| Figura 24 Ilustração das interfaces do ângulo de contato (θ). | 85 |
| Figura 25 Imagens tiradas pelo Goniômetro na análise de ângulo de contato com as respectivas medidas de ângulo obtidas pelo software ImageJ..... | 86 |
| Figura 26 Ângulo de Contato das membranas eletrofiadas..... | 87 |
| Figura 27 Espectro de FTIR das membranas eletrofiadas de PEO, PLGA e PLGA contendo 5 %m de IBU, bem como PLGA/PEO e PLGA/PEO contendo 5 %m de IBU com diferentes frações mássicas de PLGA/PEO (30:70, 50:50 e 70:30)..... | 88 |
| Figura 28 Curvas do primeiro aquecimento de DSC das membranas eletrofiadas de PLGA e PLGA contendo 5 %m de IBU, bem como PLGA/PEO e PLGA/PEO contendo 5 %m de IBU com diferentes frações mássicas de PLGA/PEO (70:30, 50:50 e 30:70). 91 | 91 |
| Figura 29 Curvas do resfriamento de DSC das membranas eletrofiadas de PLGA e PLGA contendo 5 %m de IBU, bem como PLGA/PEO e PLGA/PEO contendo 5 %m de IBU com diferentes frações mássicas de PLGA/PEO (70:30, 50:50 e 30:70). | 91 |
| Figura 30 Curvas do segundo aquecimento de DSC das membranas eletrofiadas de PLGA e PLGA contendo 5 %m de IBU, bem como PLGA/PEO e PLGA/PEO contendo 5 %m de IBU com diferentes frações mássicas de PLGA/PEO (70:30, 50:50 e 30:70). | 92 |
| Figura 31 Intumescimento das membranas de PLGA e PLGA contendo 5 %m de IBU, bem como PLGA/PEO e PLGA/PEO contendo 5 %m de IBU com diferentes frações | |

| | |
|---|----|
| mássicas de PLGA/PEO (70:30, 50:50 e 30:70) utilizando água destilada (Vol = 5 mL) com tempo de 30 s..... | 93 |
| Figura 32 Curva de calibração para o Ibuprofeno (IBU). | 94 |
| Figura 33 Cinética de liberação do fármaco analgésico de IBU para as amostras de PLGA contendo 5 %m de IBU, bem como PLGA/PEO contendo 5 %m de IBU com diferentes frações mássicas de PLGA/PEO (70:30, 50:50 e 30:70)..... | 95 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Tensão superficial de soluções de PHBV/PEO com diferentes solventes e respectivo diâmetro das fibras eletrofiadas. Adaptada de (XU et al., 2017). | 43 |
| Tabela 2 Requisitos desejados para um curativo ideal (BIANCHERA et al., 2020). ... | 51 |
| Tabela 3. Sistemas eletrofiados com biopolímeros para aplicações biomédicas..... | 64 |
| Tabela 4 Propriedades dos solventes utilizados neste estudo..... | 74 |
| Tabela 5 Diâmetro das fibras das membranas eletrofiadas de PLGA puro e PLGA_IBU, bem como, PLGA/PEO e PLGA/PEO_IBU com diferentes frações mássicas de PLGA/PEO (70:30, 50:50 e 30:70). | 83 |
| Tabela 6 Área de superfície, volume de poros e porosidade percentual das membranas eletrofiadas de PLGA puro e PLGA_IBU, bem como, PLGA/PEO e PLGA/PEO_IBU com diferentes frações mássicas de PLGA/PEO (70:30, 50:50 e 30:70). | 84 |
| Tabela 7 Bandas de absorção do infravermelho observadas nos Espectro de FTIR. | 88 |
| Tabela 8 Resultados extraídos do segundo aquecimento de DSC das membranas de PLGA e PLGA contendo 5 %m de IBU, bem como PLGA/PEO e PLGA/PEO contendo 5 %m de IBU com diferentes frações mássicas de PLGA/PEO (30:70, 50:50 e 70:30).92 | |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--------|---|
| AH | Ácido hialurônico |
| ALG | Alginato de sódio |
| BET | Brunauer, Emmet e Teller |
| BJH | Barret, Joymer e Halenda |
| C | Carbono |
| CHL | Clorofórmio |
| CIP | Ciprofloxacina |
| CIP | Ciprofloxacina |
| CipHCl | Ciprofloxacina Ácido clorídrico |
| Cloran | Cloranfenicol |
| CO | Óxido de Cério |
| CS | Quitosana |
| Cur | Curcumina |
| DBSA | Ácido dodecil benzeno sulfônico |
| DCE | Dicloroetano |
| DCM | Diclorometano |
| DEX | Dexpantenol |
| DMF | Dimetil formamida |
| DSC | Calorimetria Exploratória Diferencial |
| EQA | Departamento de Engenharia Química e de Alimentos |
| EtOH | Etanol |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| FTIR | Infravermelho por Transformada de Fourier |

| | |
|--------------------|---|
| G | Grafeno |
| GA | Ácido Glicólico |
| GBR | <i>Guided bone regeneration</i> |
| GO | Óxido de grafeno |
| GT | Goma tragacanta |
| H | Hidrogênio |
| H ⁺ | Cátion de Hidrogênio |
| HAp | Hidroxiapatita |
| IBU | Ibuprofeno |
| LA | Ácido láctico |
| LabMat | Laboratório de Materiais |
| LCME | Laboratório Central de Microscopia Eletrônica |
| LTE | Laboratório de Análises Térmicas e Espectroscopia |
| MCF-7 | Células de carcinoma de mama humano |
| MEC | Matriz extra-celular |
| MEV | Microscopia Eletrônica de Varredura |
| M _{seca} | Massa inicial da amostra seca |
| Mt | Montmorilonita |
| M _{úmida} | Massa final da amostra úmida |
| NaAlg | Alginato de sódio |
| NC | Quitosana nanofibrilada |
| NPsZnO | Nanopartículas de óxido de zinco |
| NTCs | Nanotubos de carbono |
| O | Oxigênio |

| | |
|---------------|---|
| P | Fósforo |
| PA11 | Poliamida 11 |
| PAni | Polianilina |
| PBS | Polibutileno succinato |
| PCL | Poli caprolactona |
| PEG | Poli (etileno glicol) |
| PEO | Poli (óxido de etileno) |
| PGA- γ | Poli (ácido glutâmico – γ) |
| PHAs | Polihidroxialcanoatos |
| PHBV | Poli (3-hidroxitirano-co-3-hidroxi valerato) |
| PLA | Poli (ácido láctico) |
| PLGA | Poli (ácido láctico-co-ácido glicólico) |
| PLLA | Poli (L-ácido láctico) |
| PMMA | Poli (metilmetacrilato) |
| POLICOM | Laboratório de Polímeros e Compósitos |
| PPy | Polipirrol |
| PU | Poliuretano |
| PVA | Poli (vinil álcool) |
| PVDF | Poli (fluoreto de vinilideno) |
| P_w | Pressão de vapor d'água |
| RG750 | Nomenclatura de amostra |
| RG755 | Nomenclatura de amostra |
| rhbFGF | Fator de crescimento fibroblastos básicos humano recombinante |
| rhEGF | Fator de crescimento epidérmico humano recombinante |

| | |
|------------------------------|---|
| SB | NaHCO ₃ |
| SD | <i>Sessile drop</i> |
| SF | Fibroína de seda |
| T _c | Temperatura de cristalização |
| T _f | Temperatura de fusão |
| T _g | Temperatura de transição vítrea |
| THF | Tetrahidrofurano |
| TPP | Pirofosfato de tiamina |
| TPU | Poliuretano termoplástico |
| UFSC | Universidade Federal de Santa Catarina |
| UV | Ultra-violeta |
| X _c | Grau de cristalinidade |
| βTCP | β-fosfato tricálcico |
| ΔH _c | Entalpia de cristalização |
| ΔH _f | Entalpia de fusão |
| ΔH _f [°] | Entalpia de cristalização de polímero teoricamente 100 % cristalino |

LISTA DE SÍMBOLOS

| | |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| % m/v | Fração massa por volume |
| % p/v | Fração peso por volume |
| % | Porcentagem |
| %m | Fração mássica |
| ~ | Aproximadamente |
| μL | MicroLitro |
| μm | Micrômetro |
| $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ | Microsímen por centímetro |
| cm | Centímetro |
| cm^{-1} | Centímetro à menos 1 |
| $\text{dL}\cdot\text{g}^{-1}$ | DeciLitro por grama |
| E | Campo elétrico |
| $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ | Gramas por mol |
| h | Hora |
| $\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$ | Joule por grama |
| K | Kelvin |
| kDa | Quilodalton |
| kV | Quilovolts |
| $\text{m}^2\cdot\text{g}^{-1}$ | Metro quadrado por grama |
| $\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}$ | Miligrama por centímetro quadrado |
| min | Minuto |
| mL | MiliLitro |
| $\text{mL}\cdot\text{h}^{-1}$ | MiliLitro por hora |

| | |
|--|--------------------------|
| $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ | MiliLitro por minuto |
| $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$ | MiliNewton por metro |
| nm | Nanômetro |
| ° | Graus |
| °C | Graus Celsius |
| $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ | Graus Celsius por minuto |
| rpm | Rotação por minuto |
| V | Tensão elétrica |

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1. Introdução..... | 34 |
| 1.1 Objetivos..... | 37 |
| 1.1.1 Objetivo geral | 37 |
| 1.1.2 Objetivos específicos | 37 |
| 2. Revisão bibliográfica..... | 38 |
| 2.1 Processo de eletrofiação..... | 38 |
| 2.1.1 Parâmetros da solução | 41 |
| 2.1.2 Parâmetros do processo | 44 |
| 2.1.3 Parâmetros ambientais | 46 |
| 2.1.4 Aplicações | 47 |
| 2.2 Perspectivas para o tratamento de feridas..... | 50 |
| 2.2.1 Fibras eletrofiadas como curativos para cicatrização de feridas | 52 |
| 2.3 Tratamento de feridas causadas pelas Úlceras arteriais..... | 55 |
| 2.3.1 Sintomas e características da ferida..... | 56 |
| 2.3.2 Processo de cicatrização | 57 |
| 2.4 Biopolímeros..... | 59 |
| 2.4.1 Biopolímeros como agentes de cicatrização..... | 61 |
| 2.4.2 Blendas de biopolímeros | 62 |
| 2.4.3 Blenda de PLGA e PEO | 68 |
| 2.5 Ibuprofeno (IBU) | 69 |
| 2.6 Curativos ativos comercialmente disponíveis..... | 72 |
| 3. Materiais e metodologia | 74 |
| 3.1 Materiais | 74 |
| 3.2 Metodologia | 74 |
| 3.2.1 Preparação das soluções poliméricas..... | 74 |
| 3.2.2 Eletrofiação do PLGA, PLGA_IBU, PLGA/PEO e PLGA/PEO_IBU.... | 76 |
| 3.3 Caracterizações | 76 |
| 3.3.1 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) | 76 |
| 3.3.2 Área de Superfície específica pelo método BET..... | 76 |
| 3.3.3 Porosidade | 77 |
| 3.3.1 Análise de ângulo de contato..... | 77 |
| 3.3.2 Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)... | 77 |
| 3.3.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)..... | 77 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 3.3.4 | Capacidade de absorção (Intumescimento)..... | 78 |
| 3.3.5 | Ensaio de liberação..... | 78 |
| 4. | Resultados e Discussões..... | 80 |
| 4.1 | Microestrutura das membranas eletrofiadas | 80 |
| 4.2 | Área de superfície e porosidade..... | 83 |
| 4.3 | Molhabilidade das membranas eletrofiadas..... | 84 |
| 4.4 | Espectroscopia no Infravermelho por transformada de fourier | 87 |
| 4.5 | Calorimetria exploratória diferencial..... | 89 |
| 4.6 | Ensaio de intumescimento | 92 |
| 4.7 | Cinética de liberação..... | 93 |
| 5. | Conclusão..... | 96 |
| 5.1 | Sugestões para trabalhos futuros..... | 98 |
| 6. | Referências..... | 99 |
| | Apêndice A..... | 118 |
| | Apêndice B | 122 |

1. INTRODUÇÃO

Úlceras de perna, como são conhecidas popularmente, são condições dolorosas, que afetam em torno de 1 à 2% da população mundial. Uma doença crônica a qual 48 até 90% dos pacientes sofrem com dores extremas. Dentre as úlceras ocasionadas em membros inferiores, 22% estão associadas com doenças arteriais (CLOSS et al., 2008). As úlceras arteriais ocorrem devido a isquemia tecidual grave e podem ocasionar a perda potencial do membro afetado, isto pois, são lesões resistentes e podem progredir rapidamente à infecções invasivas (DOUGHTY, 2016). A oclusão é decorrente de doenças ateroscleróticas, logo, os principais fatores de risco são tabagismo, diabetes, hiperlipidemia e hipertensão (GREER et al., 2012).

Diversos produtos têm sido empregados para o tratamento destas feridas crônicas, como gazes (BARANOSKI, 2008) (VENKATRAJA et al., 2013), hidrocolóides (HEYNEMAN et al., 2008) (DHIVYA et al., 2015), hidrogéis (FAN et al., 2016) (WIEGAND et al., 2009), espumas (JØRGENSEN et al., 2006) e enxertos (DUAN et al., 2006). Entretanto, nenhum é capaz de suprir todas as necessidades terapêuticas (BIANCHERA et al., 2020). Os tratamentos devem incluir o uso de curativos capazes de reter a umidade no leito da ferida e terapias tópicas a fim de acelerar o processo de cicatrização e reduzir a dor (POWERS et al., 2016). De modo geral, quando realizado com eficácia, 5 fases podem ser observadas durante o tratamento, são elas: hemostasia, inflamação, migração, proliferação e maturação (ZAHEDI et al., 2010) (MA et al., 2019).

Idealmente o material a ser utilizado como curativo, deve ser hidrofílico e ter contato direto com o tecido lesionado, além de conter propriedades antibacterianas e antimicrobianas, ser permeável à água e aos gases, fornecer proteção mecânica, ter capacidade absorptiva de exsudato e apresentar biocompatibilidade e biodegradabilidade (SOFI et al., 2019) (BIANCHERA et al., 2020). Membranas nanofibras produzidas via eletrofição com a incorporação de um fármaco são potenciais candidatas à aplicação como curativos de cicatrização, devido sua elevada área de superfície e porosidade entre 60 à 90%, que facilita a liberação sustentada da formulação e a proliferação celular (AMBEKAR et al., 2019).

KHOSHNEVISAN et al., (2018) produziram nanofibras eletrofiadas de acetato de celulose, incorporadas com agentes antimicrobianos, antibactericida, antioxidantes e agentes sitemáticos. Os resultados demonstraram que as nanofibras de acetato de celulose apresentam eficácia para aplicação como sistemas de liberação de fármacos,

especialmente como adesivos transdérmicos ou curativos para feridas. KATTI et al., (2004) reportaram a eletrofição de nanofibras de poli (ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA) com antibiótico (como a cefazolina). Foi concluída a eficácia do sistema como administrador de antibióticos para o tratamento de feridas. RANJBAR-MOHAMMADI et al., (2016) desenvolveram nanofibras de poli (ϵ -caprolactona) (PCL)/goma tragacanta (GT) carregadas com curcumina (Cur) (PCL/GT/Cur) para cicatrização de feridas em ratos diabéticos. Os scaffolds nanofibrosos produzidos no estudo causou fechamento rápido da ferida com tecido de granulação formado após 15 dias, dominado pela proliferação de fibroblastos, deposição de colágeno, regeneração da camada epitelial completa e formação de glândulas sudoríparas e folículos capilares.

Dentro desse contexto, o presente estudo objetiva desenvolver membranas eletrofiadas nanofibrosas da blenda polimérica composta por Poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA) e Polióxido de etileno (PEO), com a incorporação do fármaco analgésico de Ibuprofeno (IBU), para ser aplicada como curativo para o tratamento de feridas ocasionadas pelas úlceras arteriais. O PLGA apresenta-se como um polímero apropriado para a aplicação proposta, pois é um polímero sintético biocompatível, biodegradável e bioreabsorvível, sendo aprovado para aplicações biomédicas pela *Food and Drug Administration* (FDA). A versatilidade em propriedades físico-químicas e mecânicas, provém principalmente da manipulação de três fatores: proporção de seus monômeros ácido láctico (LA) e ácido glicólico (GA) (LA/GA), composição estereoisomérica do ácido láctico L ou DL (mistura racêmica) e massa molar.

No entanto, o PLGA apresenta comportamento hidrofóbico, sendo esta uma limitação tendo em vista que o curativo precisa controlar a umidade ao redor da ferida e ao mesmo tempo, eliminar o excesso de exsudato. Com o objetivo de superar essa limitação, apresentada pelo PLGA, pesquisas têm sido realizadas para o desenvolvimento de membranas eletrofiadas de blendas poliméricas. Para o presente contexto, seria viável a utilização de uma blenda a fim de aumentar o percentual de intumescimento, ou seja as propriedades hidrofílicas das nanofibras de PLGA. O PEO foi então selecionado para atuar nesta composição, por ser um polímero sintético, hidrofílico, solúvel em água, com propriedades favoráveis como biodegradabilidade, biocompatibilidade e não toxicidade. Além do mais, têm sido usado para diferentes aplicações biomédicas como engenharia de tecidos cartilagosos e curativos, e apresenta boas características de formação de fibras para produção via técnica de eletrofição.

Já o Ibuprofeno, foi selecionado uma vez que ele apresenta propriedades analgésicas e antiinflamatórias e solubilidade nos mesmos solventes que os polímeros matriz. O fármaco é amplamente utilizado no tratamento de dor e inflamação com destaque para redução do desconforto. Adicionalmente, com o desenvolvimento de uma cobertura nanofibrosa a difusão da substância ativa poderá ser facilitada, devido as características únicas da estrutura em rede tridimensional com elevada área de superfície e porosidade acentuada.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Desenvolver membranas eletrofiadas de PLGA/PEO_IBU, com microestrutura e propriedades físico-químicas, apropriadas para aplicação como curativo de feridas ocasionadas pelas úlceras arteriais.

1.1.2 Objetivos específicos

- Avaliar a microestrutura, área de superfície e porosidade das membranas eletrofiadas de PLGA, PLGA_IBU, PLGA/PEO e PLGA/PEO_IBU com diferentes frações mássicas dos polímeros matriz de modo a observar se as nanofibras produzidas apresentam propriedades para a aplicação como cobertores analgésicos;
- Analisar através de curvas de calorimetria exploratória diferencial a influência da incorporação do fármaco analgésico de Ibuprofeno e da adição do polímero hidrofílico de PEO nas temperaturas de transição e na cristalinidade do PLGA;
- Verificar a influência da incorporação do fármaco analgésico de Ibuprofeno no diâmetro das fibras a fim de observar se houve encasulamento de partícula nas nanofibras eletrofiadas;
- Investigar as interações químicas entre os compostos presentes nos sistemas com e sem a incorporação do IBU, através de curvas de infravermelho;
- Verificar o potencial presente para utilização das nanofibras eletrofiadas de PLGA/PEO_IBU como curativos analgésicos de feridas ocasionadas pelas úlceras arteriais.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 PROCESSO DE ELETROFIAÇÃO

O primeiro relato sobre a influência de uma carga elétrica em uma gota de líquido, remete ao século XVII. Há cerca de 400 anos atrás, William Gilbert atraiu uma gota de água em uma superfície plana, utilizando uma peça de âmbar, mantido a uma distância conhecida. A gota sofreu uma deformação em forma cônica no momento da atração (TAYLOR, 1969). A técnica porém, como hoje é conhecida, foi somente patenteadada em 1934 pelo pesquisador FORMHALS, (1934), e a gota, atraída por Gilbert com a ajuda de uma peça de âmbar, teve seu significado mais explorado no fim da década de 60. Geoffrey Ingram Taylor, a partir de investigações teóricas, determinou que um fluido condutor pode existir em equilíbrio na forma de um cone sob a influência de um campo eletrostático somente quando o ângulo semivertical é de $49,3^\circ$ (TAYLOR, 1964), tal que a gota se torna 1,85 vezes maior que o diâmetro equatorial. Foi nomeado, “cone de Taylor” (BERA, 2016).

A **Figura 1** mostra a configuração experimental do processo de eletrofiação. Os principais constituintes de um dispositivo de eletrofiação são identificados como o sistema de alimentação, o coletor e a fonte de alta tensão (SYLVESTER et al., 2017). Utilizando um coletor fixo (como o demonstrado pela **Figura 1**), as fibras orientam-se aleatoriamente (microestrutura na imagem (a) da **Figura 1**). Outro coletor também muito utilizado é o rotatório (**Figura 2**), que possibilita obtenção de fibras alinhadas em uma direção preferencial (microestrutura na imagem (a) da **Figura 2**) (BASHUR et al., 2006).

Figura 1 Configuração experimental do processo de eletrofiação com coletor fixo; (Desenvolvido pelo autor); (a) Micrografia de fibras aleatórias de PLGA (11 %m) (BASHUR et al., 2006).

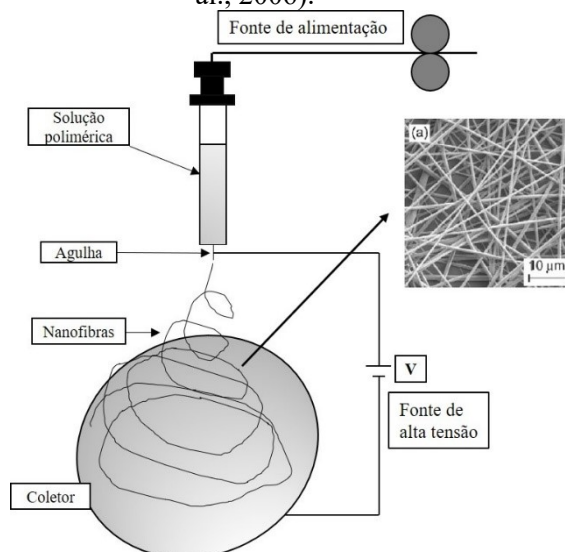
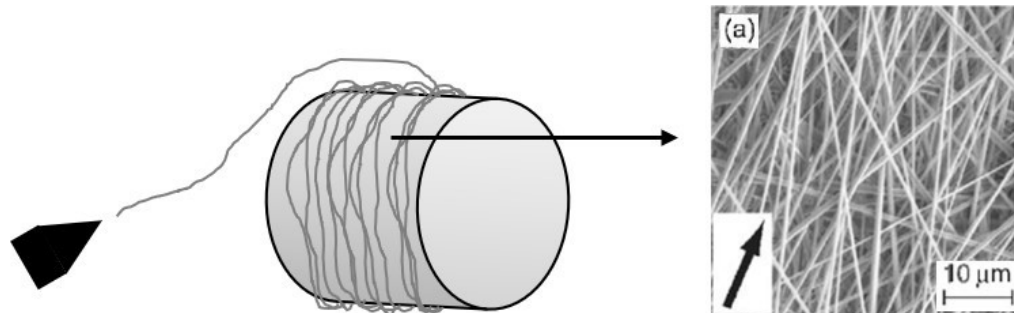
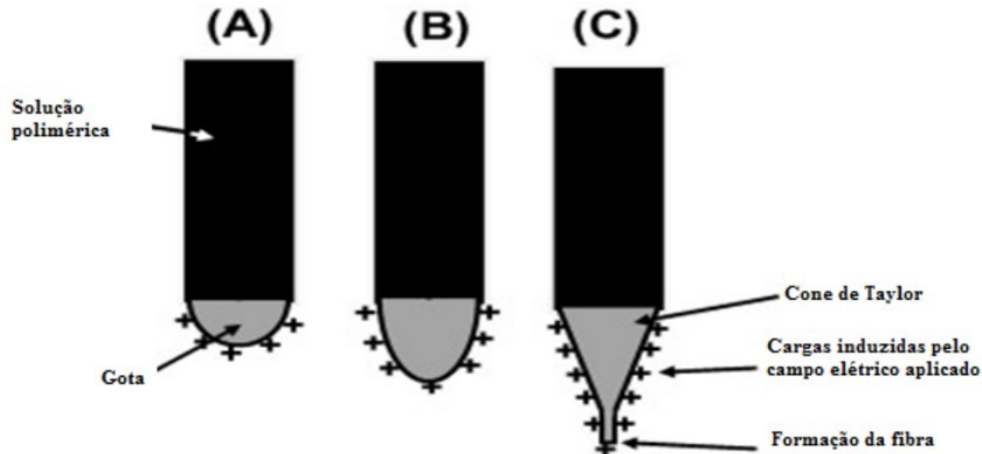


Figura 2. Coletor rotatório e microestrutura resultante de uma membrana de PLGA (11 m%); (Desenvolvido pelo autor); (a) Micrografia de fibras orientadas de PLGA (11 m%) (BASHUR et al., 2006).



O processo inicia quando uma diferença de potencial é aplicada sobre uma solução polimérica. As cargas elétricas, são mantidas pela tensão superficial do fluido em uma gota, no final de um tubo capilar (agulha) por um campo eletrostático. Os íons carregados, se movem em resposta ao campo aplicado em direção à superfície do coletor com polaridade oposta, como observado na **Figura 3 (a)**. Na ponta da agulha, a gota pendente toma a forma cônica descrita por TAYLOR, (1964), **Figura 3 (b) e (c)**.

Figura 3. Força eletrostática envolvida na formação do cone de Taylor durante a aplicação de um campo elétrico no início do processo de eletrofiação (LIMA, 2013).



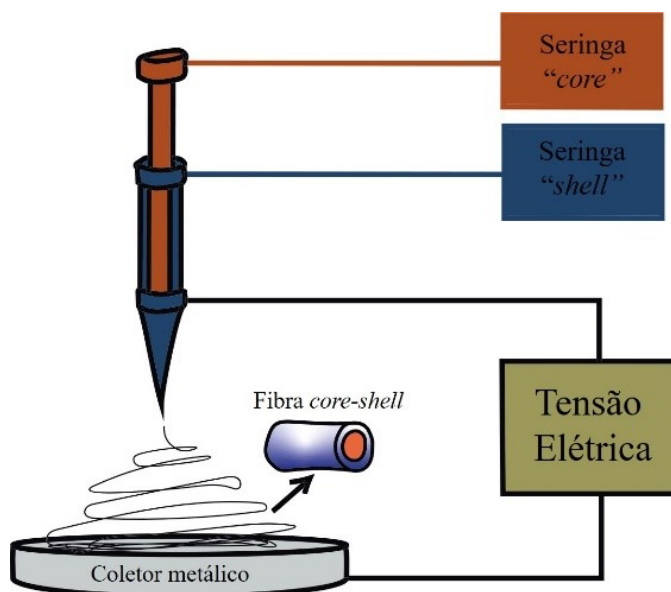
Quando a intensidade do campo supera a tensão superficial e as forças viscosas da solução polimérica, um jato é ejetado do cone de Taylor, e percorre uma distância entre a agulha e o coletor (o comprimento do jato), experimentando várias fases de instabilidade de flexão. Essa mesma instabilidade torna as fibras longas e reduz o seu diâmetro, normalmente de micrometros a nanometros (ASMATULU; S. KHAN, 2019).

A técnica de eletrofiação é hoje, o processo mais simples, direto e barato de produzir fibras de tamanho micro à nanométrico com alta área de superfície, em um período curto de tempo (ASMATULU; S. KHAN, 2019). A maioria dos polímeros sintéticos e de

ocorrência natural podem ser eletrofiados após dissolução em solventes apropriados (ASMATULU; S. KHAN, 2019).

Outro método de eletrofiação que tem sido largamente estudado pelos pesquisadores é a eletrofiação coaxial, que foi introduzida pela primeira vez em 2002. Neste método, dois materiais dissolvidos são alimentados independentemente através de um capilar com duas agulhas concêntricas, e empurrados sob uma tensão aplicada para fabricar as nanofibras em estrutura “*core-shell*” (termo do inglês para casca-núcleo), ou seja, este desenvolvimento produz uma estrutura na qual um dos materiais é cercado pelo outro ou em que as partículas de um são encapsuladas na matriz do outro (NAEIMIRAD et al., 2018). Pela eletrofiação coaxial, é possível produzir nanofibras com diversas microestruturas a partir de dois ou mais tipos de soluções poliméricas, onde o polímero usado como “*core*” fornece as características físicas desejadas, enquanto que o polímero “*shell*” proporciona uma funcionalidade específica para a fibra (NAEIMIRAD et al., 2018). Sendo assim, é possível não somente utilizar materiais poliméricos, mas também aqueles não poliméricos sem propriedades de formação de filamentos tais como, cerâmicas, óxidos metálicos e materiais semicondutores, que neste caso ficam encapsulados na matriz polimérica como partículas (NAEIMIRAD et al., 2018; YOON et al., 2018a). Para obtenção dessa nova microestrutura, a complexidade do processo é maior, devido aos diversos parâmetros a serem controlados, incluindo agora aqueles relacionados às propriedades interfaciais, como miscibilidade, compatibilidade, taxa de fluxo de fluido *core-shell* e suas proporções (YOON et al., 2018b). A **Figura 4** ilustra o mecanismo de eletrofiação coaxial e a estrutura das fibras *core-shell*.

Figura 4 Mecanismo de eletrofiação coaxial. Adaptado de (YOON et al., 2018a).



Conforme destacado por CASTRO, (2018) as fibras eletrofiadas podem apresentar imperfeições caso a evaporação do solvente seja insuficiente. Os *beads* estão entre os defeitos mais comuns. Eles podem surgir, principalmente devido à baixa condutividade da solução ou a baixa concentração polimérica, o que provoca o estiramento insuficiente do jato polimérico, formando regiões onde o diâmetro das fibras é aumentado.

O tamanho e microestrutura das nanofibras podem ser modificados alterando-se os parâmetros da solução polimérica, os parâmetros ambientais como umidade e temperatura e as condições operacionais, como tensão, distância entre a agulha e o coletor e taxa de alimentação (RIEGER et al., 2013).

2.1.1 Parâmetros da solução

O primeiro requisito para fabricação de fibras estáveis e sem a presença de imperfeições como *beads*, via eletrofiação, é ajustar as variáveis da solução polimérica que alimentará o sistema. A viscosidade da solução e a concentração polimérica determinam se o processo ocorrerá de forma eficaz ou se as fibras serão geradas desuniformes e com defeitos (RIEGER et al., 2013). Além disso a tensão superficial e a condutividade também podem ser otimizadas, com a seleção apropriada de diferentes solventes e adição de sais à solução polimérica.

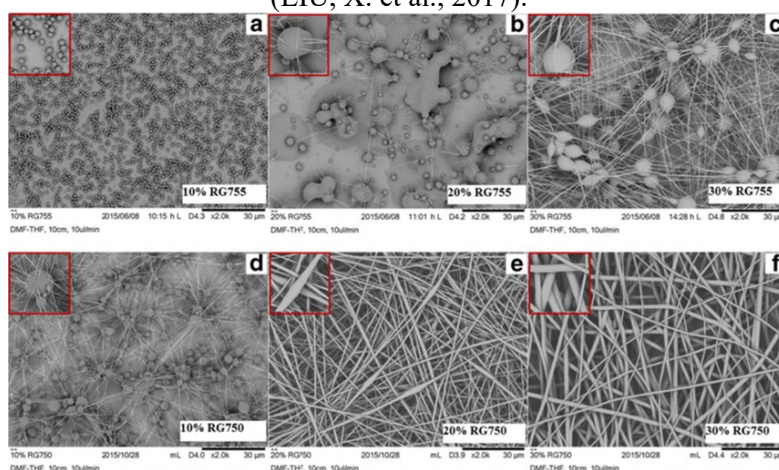
2.1.1.1 Viscosidade e concentração

A viscosidade está diretamente relacionada com a concentração e massa molar do polímero. O aumento da viscosidade ocorre quando aumentam-se ambas, concentração e massa molar, como investigado por LIU, X. et al., (2017), em estudos sobre a função do solvente e da sua composição em membranas eletrofiadas de PLGA. O trabalho aponta uma comparação entre membranas com diferentes massas molares do polímero (50 kDa – amostras nomeadas “RG755” e 100 kDa – amostras nomeadas “RG750”) além de três diferentes concentrações do mesmo (10, 20 e 30 %m/v). As micrografias apresentadas na **Figura 5**, correspondem às amostras utilizando dimetilformamida e tetrahydrofurano (DMF/THF) como solventes.

As amostras com massa molar de 50 kDa (imagens **a – c** da **Figura 5**) apresentaram viscosidade abaixo da ideal, o que provoca insuficiente grau de emaranhamento das cadeias poliméricas, levando a instabilidade do jato e conseqüente espalhamento eletrostático, por isso observa-se a formação de gotas, na imagem em (**a**), com

concentração de 10 %m/v. Com o aumento da concentração (Figura (b) e (c)), respectivamente para 20 e 30 %m/v, foi possível observar a formação de fibras, porém, ainda, com grande número de defeitos. Por sua vez, as amostras com massa molar de 100 kDa (Figura 5 (d) e (f)) estruturaram-se de maneira mais estável, a primeira dentre as imagens (d) ainda apresenta um número elevado de defeitos, devido a menor concentração polimérica, porém, com o aumento da mesma, e conseqüente aumento da viscosidade, a presença de defeitos em sua estrutura diminuiu devido ao maior tempo de relaxação para as fibras. Este aumento está relacionado com o aumento do grau de emaranhamento das cadeias poliméricas em solução. Na imagem (f) é possível observar fibras de PLGA livres de imperfeições.

Figura 5. Microestrutura das amostras eletrofiadas de PLGA com DMF/THF. (a, b, c) são as amostras de 50000 – 70000 g.mol⁻¹ com concentrações de 10, 20 e 30 %m/v; (d, e, f) são as amostras de 120000 – 190000 g.mol⁻¹ também com as concentrações de 10, 20 e 30 %m/v. (LIU, X. et al., 2017).



Importante ressaltar o cuidado que se deve ter com o aumento da viscosidade acima da concentração ideal, pois isto pode favorecer a formação de fibras com maiores diâmetros, devido ao longo tempo de relaxação, que dificulta a vazão de alimentação e o estiramento do jato. Portanto, é interessante destacar que cada sistema polímero-solvente terá sua concentração ideal.

2.1.1.2 Tensão superficial

Algumas propriedades do solvente influenciam de forma significativa na produtividade do processo de eletrofiação, na microestrutura das fibras formadas e na distribuição do diâmetro das mesmas; são elas, constante dielétrica, ponto de ebulição, viscosidade, condutividade e tensão superficial (XU et al., 2017). Destacando a última, a tensão superficial pode ser relacionada com a composição do solvente. De maneira geral, altas tensões de superfície provocam uma instabilidade no jato polimérico o que pode

gerar gotículas na estrutura eletrofiada, enquanto que, baixas tensões permitem a formação de fibras uniformes e em menores campos elétricos (DIZGE et al., 2019).

XU et al., (2017) testaram a influência de diferentes solventes (Clorofórmio (CHL); Diclorometano (DCM); Diclorometano/Etanol (DCM/EtOH) e Etanol (EtOH)) na microestrutura de fibras eletrofiadas de poli(3-hidroxi butirato-co-3-hidroxi valerato) e poli(óxido de etileno) PHBV/PEO. Pela **Tabela 1**, é possível analisar a diferença da tensão superficial alterando-se o solvente na composição da solução polimérica. Foi reportado que, fibras homogêneas com diâmetros menores (783 nm) e distribuição estreita foram preparadas com a dissolução do PHBV/PEO em DCM/EtOH.

Tabela 1. Tensão superficial de soluções de PHBV/PEO com diferentes solventes e respectivo diâmetro das fibras eletrofiadas. Adaptada de (XU et al., 2017).

| Amostra | Tensão superficial (mN.m⁻¹) | Diâmetro das fibras (nm) |
|-----------------|---|---------------------------------|
| CHL | 26,4 ± 0,4 | 1983 ± 424 |
| DCM | 27,4 ± 0,6 | 857 ± 365 |
| DCM/EtOH | 24,8 ± 0,4 | 783 ± 161 |

CHL: Clorofórmio; DCM: Diclorometano; EtOH: Etanol.

2.1.1.3 Condutividade da solução

A condutividade, como reportado por XU et al., (2017), também é um fator importante no processo de eletrofição. Como o próprio processo requer a transferência de cargas elétricas da agulha ao coletor aterrado, é necessário um mínimo de condutividade para haver estiramento da solução (CASTRO, 2018). Entretanto, a alta condutividade das soluções pode resultar em um aumento na carga superficial do jato eletrofiado, enquanto forças de alongamento mais elevadas são impostas ao mesmo.

A condutividade pode ser influenciada pelo polímero e solvente, pela concentração polimérica e pela presença de aditivos. MERLINI, (2014) reportou condutividade de 1 $\mu\text{S.cm}^{-1}$ para uma solução de poli(fluoreto de vinilideno) (PVDF), ocorrendo um aumento para 240 $\mu\text{S.cm}^{-1}$ com a adição do polímero intrinsecamente condutor, polipirrol (PPy). SCHIEFFERDECKER et al., (2019) em trabalho comparativo sobre membranas eletrofiadas e densas de PVDF com um aditivo condutor nanoestruturado composto também por PPy, reportou a redução no diâmetro das fibras com o aumento da condutividade iônica da solução, como uma consequência do maior alongamento das fibras durante o processo.

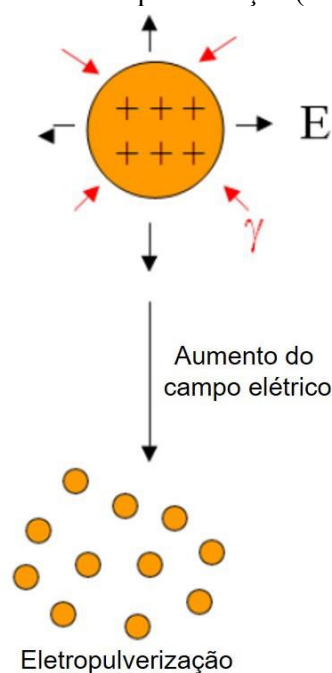
2.1.2 Parâmetros do processo

Os equipamentos de eletrofiação permitem o controle de parâmetros específicos que influenciam diretamente o diâmetro médio, a homogeneidade e a disposição das fibras eletrofiadas (RIEGER et al., 2013). A tensão e a vazão podem ser alteradas a fim de permitir maior ou menor alongamento das fibras, o que pode facilitar a produção de fibras mais finas e sem defeitos *beads* (RIEGER et al., 2013). A distância entre a agulha e o coletor precisa ser suficientemente alta para a evaporação do solvente, mas próxima o suficiente para permitir a microestrutura fibrosa desejada (GENG et al., 2005).

2.1.2.1 Tensão elétrica

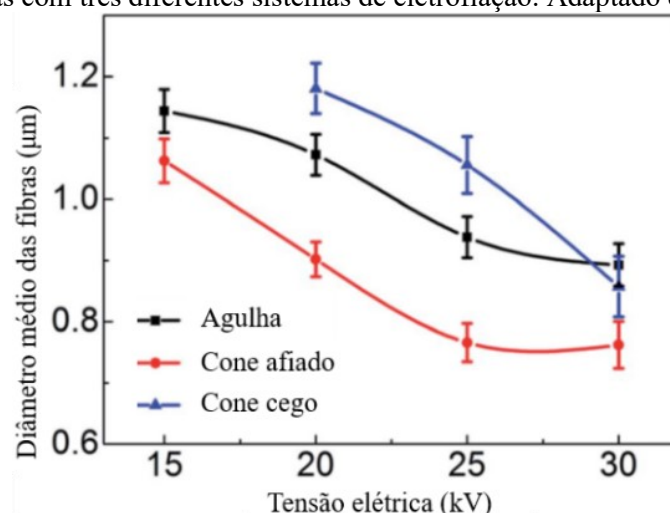
Para entender o princípio fundamental subjacente ao processo de eletrofiação, podemos considerar uma gota de carga esférica mantida no vácuo. A gota está sob influência de duas forças, a força eletrostática repulsiva e a tensão superficial que se esforça para manter a gota dentro de sua forma esférica. No equilíbrio as duas forças se igualam completamente. Entretanto, com o sucessivo aumento da tensão, a repulsão eletrostática supera a tensão superficial da solução polimérica, levando a desintegração da gota e formação de gotas menores. Esse fenômeno é conhecido por eletropulverização, conforme ilustrado na **Figura 6** (CASTRO, 2018) (LUZIO et al., 2014) (MERLINI, 2014) e (RIEGER et al., 2013).

Figura 6. Fenômeno de eletropulverização (BERA, 2016).



Quanto ao efeito provocado na microestrutura e configuração das fibras diversos resultados já foram reportados. CHEN et al., (2019) concluíram em trabalho realizado com fibras de PLGA, que o tipo de solvente e a tensão aplicada tiveram forte influencia na distribuição do diâmetro das fibras eletrofiadas. Quando a tensão aplicada foi superior à 15 kV, a solução de PLGA se encontrou sobrecarregada, o que provocou quebra da estrutura em partículas pequenas, quando não, formava fibras com diâmetros maiores. Por outro lado, LI et al., (2016) indicou em seus resultados, obtidos com membranas eletrofiadas de poli(fluoreto de vinilideno) (PVDF), que a medida que a tensão aplicada aumentou, os diâmetros médios das fibras reduziram, como mostra o gráfico da **Figura 7**. Os resultados mostraram que, quanto maior a força elétrica fornecida pelo sistema, maior a força que ajuda o jato da fibra a “chicotear”, levando a diâmetros menores. Já em pesquisa realizada, também com fibras de PVDF, por MERLINI, (2014) foi constatado que a tensão não influencia significativamente nas propriedades estruturais das fibras.

Figura 7. Gráfico do diâmetro médio das fibras com o aumento da tensão aplicada de fibras de PVDF produzidas com três diferentes sistemas de eletrofição. Adaptado de (LI et al., 2016).



Logo, é possível perceber que na eletrofição, devido a atuação de forças eletrostáticas e da diversidade de polímeros com seus respectivos aditivos, solventes e propriedades únicas, nem sempre haverá uma ordem entre os parâmetros (KATSOGIANNIS et al., 2016). Neste caso, quanto maior a tensão aplicada maior a atuação das forças eletrostáticas no sistema o que pode levar à fibras com diâmetros menores, pelo elevado estiramento da solução. Entretanto, o excesso de cargas na solução polimérica, pode também, levar a produção de fibras com maiores diâmetros, devido à maior velocidade do jato polimérico durante seu trajeto até o coletor. Por fim, em tensões extremamente altas, a solução pode sofrer solidificação antes mesmo de deixar a agulha.

Por isso é importante a análise dos parâmetros operacionais antes de produzir qualquer sistema eletrofiado.

2.1.2.2 Distância agulha-coletor

A principal influência da variação da distância entre a agulha e o coletor está no tempo de evaporação do solvente. O tempo deve ser suficiente para que ocorra a total evaporação do solvente antes da deposição da fibra no coletor (BERA, 2016). A coalescência ocorre quando fibras ainda molhadas com o solvente caem sobre a placa coletora (KIM et al., 2018). Segundo reportado por (KATSOGIANNIS et al., 2016), teoricamente, grandes distâncias favorecem a formação de fibras com diâmetros menores, uma vez que prolongam o tempo de alongamento do jato. Embora resultados que demonstram a mínima ou até nula correlação entre distância e diâmetro das fibras também já foi reportado. A eletrofiação e seus parâmetros operacionais dependem muito do sistema polímero/solvente a ser utilizado, de todo modo a faixa de distância normalmente trabalhada é de 5 à 30 cm (MERLINI, 2014).

2.1.2.3 Vazão de alimentação

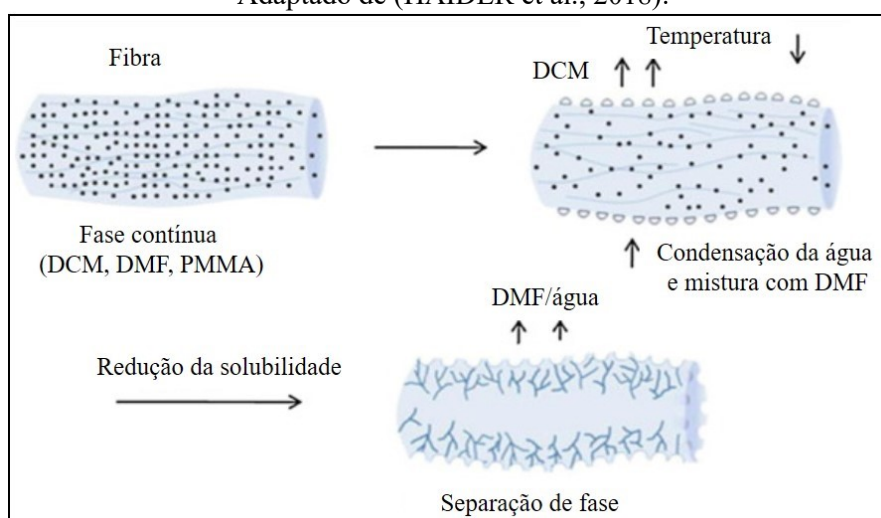
A vazão de alimentação determina a taxa de material transferido no processo e a velocidade de transferência, correspondente a força vetorial da distância percorrida pelas nanofibras entre a agulha e o coletor sobre o tempo. Como observado por MERLINI, (2014), com a eletrofiação do poli(fluoreto de vinilideno) (PVDF), as fibras apresentaram menores diâmetros quando menos solução era expelida da agulha, e conseqüentemente, teve-se maior estiramento das fibras, entretanto um mínimo é necessário para que não ocorra interrupção. MOTAMEDI et al., (2017), reforça em trabalho utilizando o mesmo polímero que, aumentando a taxa de alimentação, os diâmetros médio das fibras aumentam. Além disso, altos valores de vazão podem causar incidência de defeitos, coalescência das fibras e acúmulo de solução na ponta da agulha (CASTRO, 2018).

2.1.3 Parâmetros ambientais

Além dos parâmetros da solução e dos operacionais, o diâmetro e a microestrutura das fibras, também sofrem influência de alguns parâmetros ambientais, com destaque para a temperatura e umidade relativa do ar (HAIDER et al., 2018). PELIPENKO et al., (2013) observaram a redução no diâmetro de fibras de poli(vinil álcool) (PVA) e poli(óxido de etileno) (PEO) com o aumento da umidade. O diâmetro médio das fibras de PVA e PEO foi, respectivamente de 667 nm para 161 nm e de 252 nm para 75 nm, com

a mudança de umidade de 56% para 60%. Isto ocorre devido à forte influência da umidade no processo de solidificação do jato carregado, entretanto, depende da natureza química do polímero para ocorrência deste fenômeno (HAIDER et al., 2018). A umidade pode também alterar a estrutura da superfície das fibras, gerando nanofibras porosas (**Figura 8**) quando o sistema de solvente binário é usado (HAIDER et al., 2018). A criação dos poros é atribuída às diferentes taxas de evaporação dos solventes.

Figura 8. Diagrama esquemático da formação de poros na superfície das fibras eletrofiadas. Adaptado de (HAIDER et al., 2018).



A temperatura também afeta o diâmetro e microestrutura das fibras eletrofiadas, podendo causar dois efeitos: i) aumenta a taxa de evaporação do solvente e ii) diminui a viscosidade da solução. Ambos os efeitos levam à diminuição do diâmetro médio das fibras (HAIDER et al., 2018).

2.1.4 Aplicações

O interesse em nanomateriais poliméricos aumentou em vários campos desde a década de 1990 e conseqüentemente os processos de eletrofição foram sendo aprimorados. Como pode ser observado, devido a alta versatilidade do processo, e a simplicidade e eficiência em fabricar nanofibras a partir de diversos polímeros, essas membranas estão sendo utilizadas em diferentes áreas da pesquisa e desenvolvimento da indústria de alta tecnologia (YOON et al., 2018b).

O processo, sendo altamente versátil permite obter fibras com diferentes estruturas, tais como fibras aleatoriamente distribuídas, alinhadas em uma direção preferencial e até mesmo com microestrutura *core-shell*. A eletrofição tem sido

amplamente utilizada em aplicações elétricas e eletroquímicas, incluindo sensibilização por corante de células solares, células solares orgânicas, detecção gasosa, baterias de íon de lítio, baterias de lítio-argônio, sensores eletromecânicos e blindagem eletromagnética. Algumas dessas aplicações foram estudadas pelo nosso grupo de pesquisa e estão aqui citadas: SOUSA, 2020, produziu membranas eletrofiadas de compósitos poliméricos condutores com matriz de poliuretano termoplástico (TPU) e cargas condutoras de nanotubos de carbono (NTCs) para atuarem como sensores eletromecânicos. JAIME, 2020, fabricou membranas de poli(metilmetacrilato) (PMMA)/polianilina (PAni) pelo método de eletrofição com diferentes frações mássicas de PAni para aplicação em sensores gasosos. SCHIEFFERDECKER, 2019, desenvolveu fibras aleatoriamente distribuídas de poli(fluoreto de vinilideno) (PVDF) contendo um aditivo condutor nanoestruturado à base de montmorilonita/polipirrol dopado com ácido dodecilbenzeno sulfônico (Mt-PPy.DBSA) para blindagem contra interferência eletromagnética. MERLINI, 2014, estudou a obtenção de membranas eletrofiadas constituídas de PVDF e polipirrol com propriedades eletromecânicas para utilização como materiais eletroativos em sensores de compressão.

As fibras eletrofiadas também são amplamente utilizadas em aplicações ambientais, que requerem estruturas fibrosas com alta área de superfície, além de poros interconectados e propriedades mecânicas robustas. Essas aplicações incluem coleta de óleo ou separação de óleo/água, tratamento de água residual e purificação do ar (TIAN et al., 2011; WANG et al., 2013; HOMAEIGO HAR; ELBAHRI, 2014; STRAIN et al., 2015; WANG; ZHAO; PAN, 2015; RAZA; MUNIM; AYUB, 2021).

Além disso, fibras contendo materiais termoeletrônicos, termocrômicos, termorresponsivos e termorreguladores estão sendo produzidos também a partir de técnicas de eletrofição. Espera-se que essas fibras sejam utilizadas para sistemas de armazenamento de energia térmica e roupas que regulam a temperatura (YOON et al., 2018b). STAPAIT, 2021, produziu membranas eletrofiadas de PVDF contendo diferentes frações mássicas de pigmento termocrômico para serem utilizadas como sensores inteligentes de temperatura.

Outros trabalhos descritos pelo nosso grupo de pesquisa envolvendo nanofibras eletrofiadas foram também desenvolvidos, visando diferentes aplicações. HEMKEMAIER, 2021, obteve fibras eletrofiadas de Poli(ácido láctico) (PLA) com nanopartículas de óxido de zinco (NPsZnO) para uso como potencial material antiviral em máscaras faciais. Já TONET, 2021, desenvolveu nanofibras eletrofiadas de

Poliuretano termoplástico (TPU) com diferentes proporções de cristal líquido colunar hexagonal para obtenção de membranas com propriedades ópticas, mecânicas e morfológicas diferenciadas. SIMON, 2022, avaliou a eficácia do uso de nanoplaquetas de grafeno funcionalizadas com líquido iônico a partir de método não covalente na eletrofição de nanofibras poliméricas para obtenção de elementos sensores de compressão piezoresistivos.

Por fim, uma das áreas mais investigadas para os materiais nanofibrosos têm sido as aplicações biomédicas, como suportes celulares nanofibrosos para engenharia de tecido e sistemas de entrega de medicamentos. Como foi visto nas seções anteriores, o processo pode ser facilmente ajustado para controlar os diâmetros e poros da estrutura nanofibrosa, obtendo fibras com alta área de superfície de diferentes polímeros biocompatíveis e biodegradáveis, o que os diferencia como potenciais materiais biomédicos (YOON et al., 2018b). Em nosso grupo de pesquisa alguns trabalhos já foram desenvolvidos para aplicações na área biomédica, CASTRO; MERLINI, 2021, reportaram em estudo de revisão, uma análise detalhada sobre o uso de condúites com fibras alinhadas como estratégia para regeneração do nervo periférico. Visando a regeneração óssea, DOS SANTOS et al., 2020a, desenvolveu membranas eletrofiadas de PLGA com adições de HAp (hidroxiapatita): β TCP (β -fosfato tricálcico) nas proporções de 60:40, 70:30 e 85:15 (%m) para avaliar a influência das diferentes concentrações. CASTRO et al., 2020, fabricou um sistema efetivo para regeneração óssea guiada (GBR – *guided bone regeneration*), os resultados sugeriram que a membrana eletrofiada de PLGA com 5 %m de β TCP abrange as exigências de propriedades morfológicas, físicas, mecânicas e bioativas. DOS SANTOS et al., 2020b, estudou membranas bicamadas com uma camada densa de PLGA:HAp – 95:05 – e uma camada nanofibrosa de PLGA e HAp: β TCP com frações de 60:40, 70:30 e 85:15 (%m), a fim de analisar propriedades mecânicas, morfológicas e *in vitro* para GBR. MERLINI et al., 2018, em estudo comparativo entre fibras aleatórias e alinhadas, desenvolveram membranas eletrofiadas de Poliuretano termoplástico (TPU) com um aditivo condutor nanoestruturado de Mt-Ppy.DBSA e Ppy.DBSA para aplicações biomédicas analisando a viabilidade celular.

Visando a aplicação das nanofibras eletrofiadas na área biomédica, mais específico na engenharia de tecidos, tem-se como principal objetivo a representação de uma matriz o mais semelhante possível à matriz extra-celular (MEC) nativa. A MEC é bem conhecida por sua capacidade de fornecer suporte estrutural às células e tecidos estimulando a migração, proliferação, apoptose, sobrevivência e diferenciação. Esses

processos são complexos e precisam ser rigidamente regulados para manter a homeostase do tecido, especialmente em reposta à uma lesão.

Neste contexto algumas características devem ser comportadas para utilizar nanofibras eletrofiadas como materiais bioativos no processo de cicatrização de feridas, características estruturais por exemplo, influenciam significativamente o comportamento celular. Características biológicas por outro lado, reforçam a necessidade de matrizes não apenas biocompatíveis e biodegradáveis, mas também, bioativas para promover interação, migração e diferenciação celular. Os *scaffolds* eletrofiados se assemelham ao design da MEC nativa, tamanho de poro variável, alta área de superfície e permeabilidade ao oxigênio, tornando-os adequados como materiais de substituição de pele. Além disso as nanofibras podem ser carregadas com substâncias bioativas, nanopartículas, antimicrobianos, agentes antiinflamatórios e medicamentos analgésicos ou de cicatrização. Vários polímeros naturais e sintéticos, bem como blendas que os contém, têm sido estudados como matrizes para a produção de membranas nanofibrosas em busca de um curativo bioativo capaz de fornecer ambiente adequado para a cicatrização sem causar danos mais graves para a lesão da pele. A seguir veremos as perspectivas estudadas para o tratamento de feridas com biomateriais processados via técnicas de eletrofiação.

2.2 PERSPECTIVAS PARA O TRATAMENTO DE FERIDAS

Durante as últimas décadas, o tratamento de feridas apareceu como uma grande preocupação de saúde pública, (MEMIC et al., 2019). As metodologias comercialmente empregadas, além de não serem capazes de suprir todas as necessidades, são pouco eficazes nas contribuições para a recuperação – principalmente quanto à taxa de reepitelização, quanto ao fornecimento de um ambiente adequado para a cicatrização, e quanto à proteção contra agentes patogênicos. (ZAHEDI et al., 2010).

As feridas são de natureza muito diferente e suas características dependem de vários fatores, como etiologia, condição, localização e presença de infecções do paciente (MIGUEL et al., 2019). Isto sugere a dificuldade em encontrar um único curativo ideal capaz de ser aplicado a todos os tipos de feridas. Na realidade, a adaptabilidade dos biopolímeros e a possibilidade de combiná-los para explorar as características mais convenientes de cada molécula constitui uma vantagem para o tratamento de diferentes feridas (BIANCHERA et al., 2020) (CHEN et al., 2017). Os requisitos de um curativo

dependem muito do tipo de ferida, no entanto alguns recursos desejáveis comuns podem ser discernidos, conforme **Tabela 2**.

Tabela 2 Requisitos desejados para um curativo ideal (BIANCHERA et al., 2020).

| | |
|---|--|
| Características físicas desejadas | Permeabilidade à água e ao gás |
| | Capacidade de absorver exsudatos |
| | Proteger a pele ao redor da ferida |
| | Fornecer proteção mecânica |
| | Adaptabilidade à forma do corpo |
| | Proteção contra bactérias e outros agentes infecciosos |
| | Manutenção da temperatura |
| | Fácil de usar |
| | Fácil de remover |
| Características químicas desejadas | Biocompatibilidade |
| | Taxa de degradação adequada |
| | Baixa toxicidade do polímero e seus derivados |
| | Não alérgico |
| Tecnologia do processo desejada | Atividade antimicrobiana |
| | Preparação fácil e econômica |
| | Reprodutibilidade |
| | Estabilidade mecânica |
| | Esterilização fácil |
| | Prazo de validade longo |

A maioria dessas propriedades depende das características intrínsecas dos biomateriais – as características físicas, e.g. estão relacionadas ao processo de fabricação e a microestrutura resultante – onde os requisitos essenciais incluem biocompatibilidade, baixa citotoxicidade, capacidade de imitar a matriz extra-celular (MEC) e uma taxa de biodegradabilidade compatível com a taxa de formação de novos tecidos (BIANCHERA et al., 2020) (CHEN et al., 2017) (MEMIC et al., 2019). Curativos feitos com poli(etileno glicol) (PEG) – polímero à base de éter hidrofílico, biocompatível e com baixa imunogenicidade - ajudam na cicatrização de feridas através do crescimento inicial e proliferação das células da pele, juntamente com a deposição de colágeno, devido à boa afinidade entre o material e os fatores de crescimento, que podem ser ligados entre si

(SHAHVERDI et al., 2014). MIR et al., (2018), tratou feridas diabéticas usando uma mistura de quitosana e PLGA com PEG, mistura essa que estabiliza as propriedades mecânicas, térmicas e de cristalinidade do éter hidrofílico.

2.2.1 Fibras eletrofiadas como curativos para cicatrização de feridas

Historicamente, materiais para curativos eram feitos com derivados naturais como pastas de mel, fibras vegetais e gorduras animais. Atualmente, com os novos biopolímeros e técnicas de fabricação avançadas, um material para curativo pode atender diversas exigências antes impossíveis (ZAHEDI et al., 2010), tais como, controlar a umidade ao redor da ferida, permitir a transmissão de gases, eliminar o excesso de exsudatos, proteger a ferida de infecções e microorganismos, diminuir a necrose que ocorre em sua superfície, proteger mecanicamente, ser facilmente removido e alterado (quando houver necessidade), ser biocompatível, biodegradável, elástico e não tóxico, além de aliviar a dor da ferida e ser economicamente viável (REZVANI GHOMI et al., 2019).

Dentro desse contexto, as nanofibras eletrofiadas são consideradas como materiais “ideais” para sistemas cirúrgicos de curativos de feridas (CUI et al., 2021). Estes cobertores nanofibrosos, podem ser produzidos em um tempo relativamente curto de uma a duas horas. Os curativos feitos com biopolímeros eletrofiados podem conter vários compostos ativos que são benéficos para a cicatrização de feridas. Podem ser produzidos com agentes antimicrobianos, antibacterianos e anti-inflamatórios, a fim de serem liberados na superfície das feridas, aprimorando o tratamento de cura. Ademais, a estrutura porosa de um curativo nanofibroso é excelente para a respiração das células. Esta característica atende aos requisitos de alta permeação à gás, que fornece proteção eficaz contra infecção e desidratação (ZAHEDI et al., 2010). A microestrutura constituída puramente por nanofibras, confere elevada área de superfície em relação ao volume, a qual, fornece, alta absorção de água (DABNEY, 2002). Assim, com um polímero hidrofílico os curativos nanofibrosos são capazes de absorver exsudatos de feridas com mais eficiência que os curativos hidrofóbicos tradicionais. Ademais a espessura nanométrica (entre 50 – 500 nm) das fibras eletrofiadas confere capacidade de imitar a estrutura física da matriz extracelular (MEC) natural (ABRIGO; MCARTHUR; KINGSHOTT, 2014).

Outra característica desejável para os biopolímeros de cicatrização é a capacidade de prevenir infecções, ou melhor, atuar como agentes antimicrobianos, combatendo microrganismos invasores que colonizam as feridas. Além disso, é trivial uma porosidade e microestrutura que garantam a permeabilidade à água e aos gases, e a capacidade de manter a umidade no leito da ferida (BIANCHERA et al., 2020). Fibras eletrofiadas de PCL são adequadas para o tratamento de feridas agudas e crônicas, pois são capazes de imitar a estrutura fibrosa da MEC. O curativo nanofibroso absorve o exsudato da ferida e retém água (KAKKAR et al., 2014). Entretanto, possui propriedades antimicrobianas ineficientes, assim, nanopartículas de prata são comumente incorporadas para garantir uma resistência à invasão microbiana (MIR et al., 2018). Filmes de poliuretano (PU) são usados em muitos curativos devido à sua capacidade de fornecer boa barreira bacteriana ao mesmo tempo que, oferecem permeabilidade ao vapor de umidade e ao ar, devido à sua semi-permeabilidade, que proporciona um ambiente úmido (MIR et al., 2018). Entretanto a adesão do PU é limitada, o que faz-se necessário o revestimento com colágeno ou peptídeos a base de colágeno (EL-SAYED et al., 2011).

Os curativos nanofibrosos de alginato permitem a cicatrização de feridas em ambiente úmido, devido suas propriedades morfológicas com fibras de elevada área de superfície em relação ao volume e de espessura micro à nanométrica (MIR et al., 2018). Não somente, as fibras de alginato quando em contato com uma ferida, sofrem a reação de troca iônica entre seus íons Cálcio com os íons Sódio no líquido tecidual, que causa o inchamento do curativo (BOATENG et al., 2008). Contudo, para melhorar as propriedades, vários polímeros sintéticos e/ou surfactantes são adicionados ao sistema, assim como os mais variados polímeros naturais (RINAUDO, 2008).

Um curativo ativo, é capaz de controlar o estado bioquímico da ferida, a fim de fornecer suporte ao processo de cicatrização e reduzir a dor (MIR et al., 2018). Como descrito por HELFMAN et al., (1994) nenhum curativo é ideal, mas os requisitos mínimos de cura rápida, redução dos momentos desconfortáveis, custo acessível para o paciente, estética, prevenção de infecção e transporte de medicamentos, devem ser cumpridos durante o tratamento da ferida.

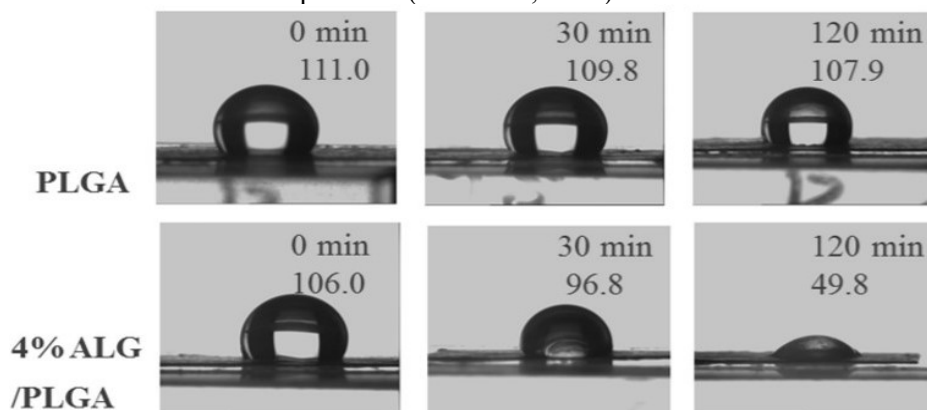
(AMIRI et al., 2020) relataram o desenvolvimento de um sistema local de entrega de antibióticos usando nanofibras de quitosana e poli (óxido de etileno) (PEO) para entrega de teicoplanina. A eletrofiação da solução de quitosana/PEO contendo 2 e 4 % p/v de teicoplanina resultou em nanofibras uniformes e sem grânulos. As nanofibras foram capazes de liberar teicoplanina por até 12 dias. Testes antibacterianos foram

também realizados em difusão em ágar e demonstraram que o carregamento de teicoplanina não apenas manteve a atividade antibacteriana do antibiótico, mas também a aumentou em até 1,5 à 2 vezes.

Para aplicação na cicatrização de feridas, o tamanho e a microestrutura das nanofibras eletrofiadas – que contribuem para a área de superfície da rede fibrosa – podem afetar a eficácia de um curativo nanofibroso (SYLVESTER et al., 2017). JOSEPH et al., (2019) em estudos recentes, apontaram nanofibras eletrofiadas de poli(caprolactona) (PCL) com materiais bioativos para cicatrização de feridas e regeneração da pele. As membranas, além de apresentarem semelhança morfológica com a matriz extra-celular (MEC), possuem vantagens notáveis, como tamanho de poro variável (normalmente entre 1 à 10 μm), alta área de superfície o que pode promover adesão, proliferação e diferenciação celular e permeabilidade ao oxigênio, tornando-as adequadas como materiais substitutos de pele ou como curativos.

As nanofibras devem ainda, possuir capacidade de absorção de fluidos e taxas de transmissão de vapor de água (SYLVESTER et al., 2017). Em trabalho reportado por LIU et al., (2018) membranas eletrofiadas de poli (ácido láctico-co-ácido glicol) (PLGA) modificadas com micropartículas de alginato de sódio hidrofílico (ALG) e carregadas com o antibiótico ciprofloxacina (CIP) foram preparadas para produção de um curativo com eficácia no processo de cicatrização de feridas. O PLGA é um polímero biodegradável, pode sofrer degradação e subsequentemente erosão durante o estudo de liberação. Os resultados mostraram que quando o polímero começou a se degradar, mais água pode infiltrar profundamente nos curativos nanofibrosos. Além disso, o carregamento de partículas de ALG nas membranas de PLGA diminuiu o ângulo de contato com a água (**Figura 9**), aumentando a propriedade hidrofílica da membrana.

Figura 9. Teste de ângulo de contato com as membranas de PLGA e PLGA/ALG (4 %m). Adaptado de (LIU et al., 2018).



Essas propriedades também são essenciais para determinar se o curativo pode manter úmido o local da ferida, necessário para a proliferação celular e o funcionamento adequado dos epitélios e fibroblastos (SYLVESTER et al., 2017). Fica evidente o potencial de alguns materiais poliméricos como agentes de cicatrização em lesões causadas pelas úlceras arteriais, por conta disso estudaremos a seguir como proceder quando uma lesão proveniente de úlcera arterial se revela em pacientes com essa doença, quais as possibilidades de tratamento atualmente empregadas e aquelas que futuramente poderão estar no mercado devido seu potencial curativo.

2.3 TRATAMENTO DE FERIDAS CAUSADAS PELAS ÚLCERAS ARTERIAIS

As úlceras associadas à doença arterial periférica, também conhecidas como úlceras isquêmicas, são feridas crônicas de alta prevalência (cerca de 1 à 2 % da população mundial), causadas pelo suprimento insuficiente de sangue, o que resulta em isquemia e necrose de tecido na área desfavorecida (DOMINGUES et al., 2016) e (GREER et al., 2012). A estrutura anatômica da pele, não só funciona como uma barreira que protege os órgãos internos de invasões microbianas e radiação ultra-violeta (UV), como também regula a temperatura corporal (SINGER; CLARK, 1999). Por isso, sua desintegração física, pode causar danos prejudiciais a saúde do indivíduo.

Os principais fatores de risco para origem de úlceras isquêmicas são: tabagismo, diabetes, hiperlipidemia e hipertensão (SPENTZOURIS; LABROPOULOS, 2009). Alguns sintomas são observados nestes pacientes: claudicação intermitente – o fluxo sanguíneo torna-se insuficiente devido obstruções em uma ou várias artérias – ou dor, que mantém-se mesmo com a elevação das pernas (GREER et al., 2012).

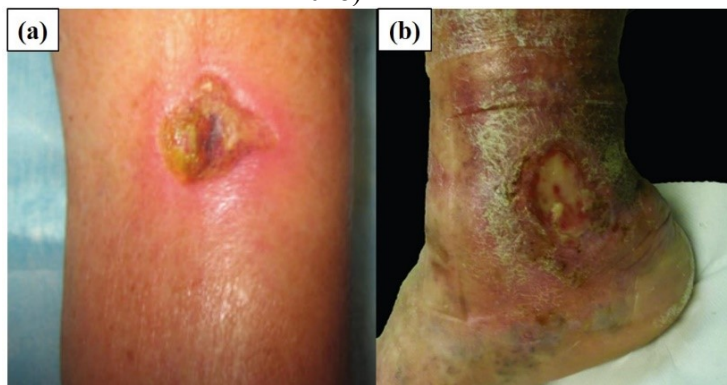
O tratamento pode ter várias direções, cirurgicamente é possível corrigir bloqueios arteriais. Com a restauração do suprimento sanguíneo, as úlceras podem ser corrigidas com curativos bioativos e agentes tópicos (anti-inflamatórios, analgésicos, antibióticos, etc.) (BRODERICK et al., 2020). Para escolha de qual curativo usar, é preciso entender as necessidades da ferida e suas características, a fim de determinar os materiais mais adequados e a estrutura mais apropriada para a performance funcional do curativo.

2.3.1 Sintomas e características da ferida

A ferida, conforme imagens apresentadas na **Figura 10**, parece perfurada, com bordas bem demarcadas e uma base pálida, não granulosa, frequentemente necrosada. A pele ao redor pode apresentar eritema escuro e pode ser fria ao toque, sem pelos, fina e quebradiça, com uma textura brilhante. As unhas dos pés engrossam e se tornam opacas, podendo ser perdidas. Gangrena das extremidades também pode ocorrer. O exame do sistema arterial pode mostrar pulso diminuído ou ausente na região dorsal do pé e nas artérias tibiais posteriores. Pode haver sopros nas artérias próximas da perna, indicando a presença de aterosclerose (GREY; ENOCH; HARDING, 2006). Como pode ser observado, são feridas que tendem a ser profundas, são pálidas com tons rosados em volta, conforme imagem **(a)** da **Figura 10**, devido à baixa drenagem e pouquíssima granulação tecidual. A pele fica seca e pode aumentar de tamanho rapidamente e em casos mais graves, como na imagem **(b)** da **Figura 10**, pode ocorrer necrose da pele deixando-a desidratada, com pontos escuros ao redor (CASEY, 2004).

As características principais que descrevem a ferida são: local, profundidade, estado das bordas (maceradas, escleróticas, sugestivas de carcinoma, bolhas, sugestivas de pioderma gangrenoso, etc...), presença de tecido inviável (necrose), quantidade e tipo de exsudato, presença de tecido de granulação e tamanho da úlcera (VELASCO, 2011).

Figura 10. Imagens de feridas nas pernas causadas pela úlcera arterial; (a) ferida em seus primeiros estágios (SANCHEZ; PARTSCH, 2017); (b) ferida necrosada (DISSEMOND et al., 2018).



A dor causada pela ferida crônica, prevalece entre suas piores consequências, em 75,6 % dos casos (DOMINGUES et al., 2016). Estudos têm demonstrado que o estresse resultante da dor pode ser prejudicial às atividades cotidianas, restringindo a mobilidade e atividades sociais, além de interferir no tratamento da ferida (BEDIN et al., 2014). Além da dor, sintoma principal, existem outros sintomas secundários que atrapalham a qualidade de vida dos pacientes como isolamento social, distúrbios de sono, depressão,

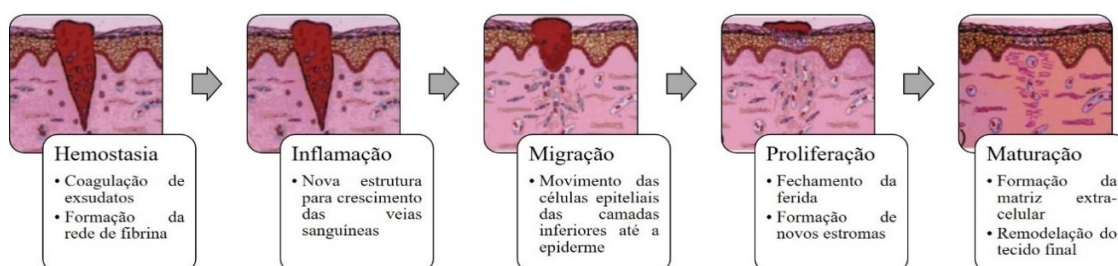
afastamento do trabalho e gastos financeiros. Esses fatores biopsicossociais geram um impacto negativo na percepção da dor (LEREN et al., 2020). Em uma revisão sistemática LEREN et al., 2020 conseguiu observar e quantificar a dor causada pelas úlceras arteriais, o valor médio de intensidade da dor variou de 2,3 a 6,6 em uma escala de 0 à 10. A estimativa geral combinada da intensidade média da dor foi de 4,0 com alta heterogeneidade. A análise de subgrupos mostrou estimativas agrupadas semelhantes da intensidade média da dor em estudos de efeito (4,0) e em estudos descritivos (3,8), ambos com alta heterogeneidade.

2.3.2 Processo de cicatrização

O cuidado com úlceras isquêmicas é centrado no reestabelecimento do fluxo sanguíneo e na minimização de novas perdas de perfusão (GREER et al., 2012). Os curativos tradicionais, como gazes de algodão, absorvem grande parte da umidade que contém o ferimento, secando a superfície da ferida, o que leva a diminuição da taxa de cicatrização, além de dor na retirada do curativo (ZAHEDI et al., 2010). Por outro lado, uma ampla gama de polímeros na forma de filmes, espumas e géis já são utilizados para essa finalidade, alguns já disponíveis no mercado, o que pode fornecer uma condição ideal no processo de cicatrização de feridas (GONZALEZ et al., 2016) (GREER et al., 2012) e (REZVANI GHOMI et al., 2019).

ZAHEDI et al., (2010) reportaram, a existência de 2 tipos de feridas, as agudas e as crônicas. De todo modo, o processo básico de cicatrização não muda de uma ferida para a outra (REZVANI GHOMI et al., 2019). É necessário lavar o local danificado, protegê-lo contra agentes patogênicos e proporcionar ambiente adequado para o processo biológico de cicatrização, caso possível, acelerar este processo (GONZALEZ et al., 2016). O processo, por ser biológico, está relacionado a parâmetros fisiológicos (ZAHEDI et al., 2010). Resumidamente a cicatrização divide-se em 5 estágios, listados na **Figura 11**, junto com os respectivos efeitos de cada etapa.

Figura 11. Cinco estágios do processo de cicatrização de uma ferida. Adaptado de (REZVANI GHOMI., 2019) e (ZAHEDI et al., 2010).



O primeiro estágio ocorre logo após a lesão da pele. Na hemostasia, ocorre a coagulação¹ de exsudatos² devido aos fibrinogênios³, e, juntamente, forma-se uma rede de fibrina⁴, que dá suporte ao coágulo na ferida. A fase inflamatória inicia durante o estágio de hemostasia e geralmente leva mais de 24 h. Aqui, os neutrófilos⁵ do sangue, seguidos pelos fagócitos⁶, entram no meio da ferida e penetram no interior das células mortas. O terceiro estágio é o da fase migratória, as células epiteliais⁷ se movem em direção à lesão da pele para substituir as células mortas. O quarto estágio consiste na completa cobertura da ferida por epitélio⁸. Na fase de proliferação, novos estromas⁹ são formados após cerca de 4 dias. Paralelamente, micrófagos¹⁰, fibroblastos¹¹ e vasos sanguíneos¹² se movem em direção ao ambiente da ferida e formam uma única unidade. Importante ressaltar que, durante o crescimento da fase migratória, é possível observar uma redução gradual na fase inflamatória da ferida. Por fim, no último estágio, de maturação, os fibroblastos cobrem completamente a superfície da ferida como uma nova camada de pele (BOATENG et al., 2008) (GONZALEZ et al., 2016) (LIU, M. et al., 2017) (MIGUEL et al., 2019) (NING et al., 2019) e (VELNAR et al., 2009).

Tomando como base a explicação é possível dizer que o processo de cicatrização de feridas é altamente complexo e uma alteração em qualquer etapa pode ocasionar resultados indesejáveis. Devido aos avanços nas abordagens interdisciplinares, materiais bioativos têm mostrado resultados promissores nessa direção. Os materiais bioativos podem ter como alvo as fases inflamatórias, proliferativas ou de remodelação da cicatrização por interação com células ou mediante à matriz extra-celular (MEC).

Eles modulam vias de sinalização celular desencadeando assim o crescimento, diferenciação e funcionamento dos principais atores da cura como fibroblastos, queratinócitos, macrófagos e células endoteliais. Dentre os materiais bioativos, amplamente explorados, destacam-se os biopolímeros de diferentes origens. O uso de biopolímeros como material de tratamento de feridas tem um amplo escopo devido suas excelentes propriedades de biocompatibilidade, capacidade de suportar crescimento celular, potencial regenerativo, biodegradabilidade de modo a evitar a necessidade de remoção do curativo e durabilidade (SAHANA; REKHA, 2018).

Coagulação¹: Interrupção do fluxo sanguíneo; Exsudatos²: Flúidos secretados pela ferida; Fibrinogênio³: Proteína plasmática precursora da fibrina, participa do processo de coagulação; Fibrina⁴: Proteína envolvida na coagulação de sangramentos, forma uma camada capaz de deter hemorragias; Neutrófilos⁵ e Fagócitos⁶: Células sanguíneas do sistema imunológico. Células epiteliais⁷: Formado por células em uma matriz extra-celular (MEC), formam a camada externa da pele; Epitélio⁸: Tecido anatômico da pele; Estromas⁹: Tecido de sustentação de órgãos, constituído de tecido conjuntivo; Micrófagos¹⁰: Pequeno fagócito que se alimenta de seres microscópicos; Fibroblastos¹¹: Célula do tecido conjuntivo, fazem a síntese de substâncias que formam a MEC; Vasos sanguíneos¹²: Estruturas tubulares por onde o sangue circula.

2.4 BIOPOLÍMEROS

Diversas definições podem ser encontradas na literatura sobre os biopolímeros, alguns trabalhos reportam os polímeros naturais como biopolímeros, provenientes de fontes animais ou vegetais como polissacarídeos, proteínas, lipídeos e polifenóis, outras fontes consideram juntamente, a faixa dos biocompatíveis e biodegradáveis, incluindo alguns polímeros sintéticos e de fontes renováveis. Nesta seção, será abordado uma definição mais ampla atualmente conhecida, primeiramente reportada por NIAOUNAKIS, 2015.

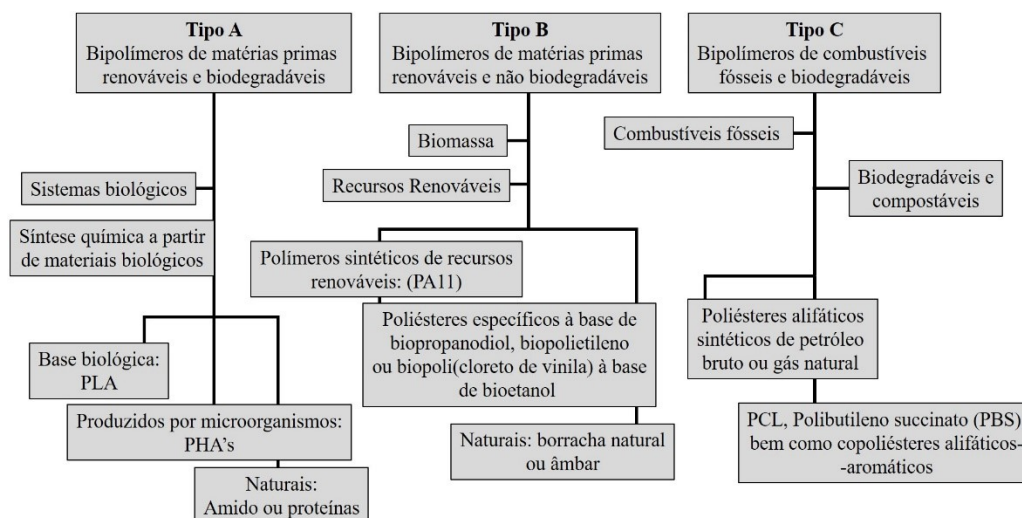
Biopolímeros são moléculas orgânicas, diferenciadas entre dois critérios, a origem de suas matérias primas e sua biodegradabilidade. Aqui é feita uma distinção entre três tipos de biopolímeros por definição. Tipo A: biopolímeros de matérias primas renováveis (de base biológica) e biodegradáveis; Tipo B: biopolímeros de matérias primas renováveis (de base biológica) e não biodegradáveis; Tipo C: biopolímeros feitos a partir de combustíveis fósseis e biodegradáveis (NIAOUNAKIS, 2015).

Os biopolímeros Tipo A, podem ser produzidos por sistemas biológicos ou sintetizados quimicamente a partir de materiais biológicos de partida, os biodegradáveis de base biológica incluem polímeros sintéticos de recursos renováveis, como o poli(ácido láctico) (PLA); os produzidos por microorganismos abrangem o Polihidroxicanoatos (PHAs); e entre os naturais podemos citar o amido ou proteínas. Já os biopolímeros do Tipo B, podem ser produzidos a partir de biomassa ou de recursos renováveis e não são biodegradáveis. Biopolímeros de base biológica não biodegradáveis incluem i) polímeros sintéticos de recursos renováveis – como poliamidas específicas de óleo de mamona (PA11), poliésteres específicos à base de biopropanodiol, biopolietileno, biopolipropileno ou biopoli(cloreto de vinila) à base de bioetanol, etc – e ii) biopolímeros naturais como borracha natural ou âmbar. Por fim os biopolímeros do Tipo C são produzidos a partir de combustível fóssil, como poliésteres alifáticos sintéticos feitos de petróleo bruto ou gás natural, e são certificados como biodegradáveis e compostáveis. PCL, Polibutileno succinato (PBS) e certos copoliésteres alifáticos-aromáticos são pelo menos parcialmente polímeros à base de combustível fóssil, mas podem ser degradados por microorganismos (NIAOUNAKIS, 2015). O fluxograma da **Figura 12** resume as definições abordadas nesta seção.

Com base nesta definição, os biopolímeros ou bioplásticos consistem em polímeros biodegradáveis (Tipo A ou C) ou polímeros de base biológica (Tipo A ou B).

Resumidamente, “biopolímeros são definidos como polímeros que são derivados de recursos renováveis, bem como polímeros biodegradáveis de origem biológica e fóssil“ (NIAOUNAKIS, 2015).

Figura 12 Fluxograma esquemático apresentando as definições de biopolímeros de acordo com a abordagem de (NIAOUNAKIS, 2015).



Estruturalmente organizam-se em uma sequência de monômeros de aminoácidos, monossacarídeos, nucleotídeos ou ésteres ligados por moléculas covalentes para formar peptídeos, polissacarídeos, polifenóis, poliésteres, entre outras estruturas. Estes compostos possuem propriedades que permitem ser modulados com facilidade, seja em hidrogel, hidrocolóide, *scaffolds* ou até mesmo a mistura em blenda com outros polímeros que oferecem múltiplos benefícios com maior resistência mecânica, propriedades biomiméticas e outras características desejadas para o desenvolvimento como materiais bioativos de cicatrização (SAHANA; REKHA, 2018). Até recentemente, as duas únicas características que um biomaterial tinha que possuir eram biocompatibilidade (o material não deve ser citotóxico nem imunogênico) e biodegradabilidade (o material deve ser facilmente eliminado uma vez cumprida a sua função). No entanto, no sentido moderno de biomateriais, devemos também adicionar a capacidade de interagir com um ambiente biológico e modular especificamente a resposta celular. O biomaterial torna-se, portanto, não apenas um suporte para regeneração de tecidos ou uma plataforma para entrega de medicamentos, mas uma parte ativa da regulação da função celular (TOTTOLI et al., 2020).

2.4.1 Biopolímeros como agentes de cicatrização

Os biopolímeros sintéticos, de maneira geral, são fáceis de serem produzidos e apresentam uniformidade lote a lote (BIANCHERA et al., 2020). São mecanicamente estáveis, com processo de degradação controlável, podendo ocorrer em meio fisiológico (SEVERINO et al., 2011). Como desvantagem, está a possibilidade de manifestarem toxicidade (BIANCHERA et al., 2020). Os biopolímeros sintéticos são divididos em dois sistemas, hidrofílicos e hidrofóbicos.

Os biopolímeros sintéticos hidrofóbicos são caracterizados pela presença de grupos funcionais com baixa polaridade, são insolúveis em água, relativamente inertes, bioestáveis e biocompatíveis (BIANCHERA et al., 2020). Com a adição de grupos polares (carbonil, carboxil, éster, amino e/ou amida), é possível aumentar o componente polar da energia livre de superfície dos biopolímeros hidrofóbicos, e assim, torná-los mais susceptíveis à interações fisiológicas.

O PCL foi inicialmente utilizado para a produção de filmes e moldes degradáveis, hoje é amplamente aplicado em diversos setores como na produção de fios absorvíveis, sistemas de liberação de fármacos e *scaffolds* para regeneração tecidual. O PLGA por sua vez, amplamente utilizado para preparar uma variedade de curativos para aplicação em lesões, é versátil e escalável, é capaz de acelerar a cicatrização de feridas, seja ele sozinho ou carregado com diferentes fatores de crescimento. Os benefícios deste copolímero incluem, sua capacidade de proteger os medicamentos de degradação (pH e/ou degradação enzimática) e, capacidade em aumentar sua estabilidade, solubilidade e biodisponibilidade, melhorando assim a cicatrização terapêutica de feridas em um local controlado com redução da administração de medicamentos. Entretanto, limitações também são relatadas para este polímero, a principal é a possibilidade de formação de subprodutos (H^+) converendo o meio em um ambiente ácido (SEVERINO et al., 2011; BIANCHERA et al., 2020).

Do outro lado, os biopolímeros sintéticos hidrofílicos são carregados de grupos funcionais polares, induzem a intumescência em água e por consequência, são capazes de reter umidade em seu interior (CRUZ, 2004) (GONÇALVES, 2015) (SEVERINO et al., 2011). O PEG e o PEO são polímeros muito próximos um do outro, diferindo apenas nos seus grupos terminais, o PEO com grupos metoxi e o PEG com grupos hidroxila. Ambos polímeros apresentam diversas vantagens tais como, elevada solubilidade em água e em

solventes orgânicos, biocompatibilidade, ausência de toxicidade e não imunogenicidade (SEVERINO et al., 2011).

Os biopolímeros naturais, são derivados de fontes microbianas, vegetais ou animais (BIANCHERA et al., 2020). São classificados em polímeros a base de proteínas (e.g. gelatina, colágeno, elastina e fibrinogênio de seda) e polímeros a base de carboidratos, ou polissacarídeos (e.g. quitosana, ácido hialurônico, dextrana e celulose). Eles têm sido amplamente utilizados na produção de curativos nanofibrosos para cicatrização de feridas, devido a capacidade de mimetizar a estrutura fibrosa da matriz extra-celular (MEC) e as propriedades antibacterianas e antiinflamatórias intrínsecas (MELE, 2016) (MEMIC et al., 2019). As proteínas são facilmente eletrofiadas, devido a auto-produção da estrutura fibrosa, enquanto os polissacarídeos podem apresentar alguns desafios, sendo necessário, por vezes, a utilização de aditivos (MELE, 2016).

Esses polímeros exibem excelente biocompatibilidade, baixa antigenicidade e bioatividade favorável que promove a fixação e proliferação celular (MEMIC et al., 2019). Além disso são biodegradáveis e as macromoléculas não reticuladas estão, inclusive, sujeitas a degradação enzimática, formando subprodutos geralmente tolerados pelo organismo alvo (BIANCHERA et al., 2020) (MELE, 2016). Entretanto, são geralmente difíceis de processar via técnicas de eletrofiação.

2.4.2 Blendas de biopolímeros

Para a aplicação proposta, é desejável não apenas controlar o diâmetro das fibras e sua microestrutura interna, mas também suas características estruturais, como por exemplo, a molhabilidade (BOGNTIZKI et al., 2001). A adição de um ou mais polímeros a outro polímero é uma maneira eficiente e econômica de melhorar as propriedades do polímero matriz. É possível modificar a estrutura cristalina, as propriedades mecânicas, térmicas, higroscópicas e de biodegradabilidade e biocompatibilidade, bem como redução de custos e aumento do tempo de vida com o incremento de outro polímero na solução polimérica primeiramente selecionada, formando assim uma blenda polimérica (BACHS-HERRERA et al., 2021).

Biopolímeros sintéticos hidrofóbicos, geralmente garantem fácil processabilidade e boas propriedades mecânicas, enquanto que os sintéticos hidrofílicos, aumentam a capacidade da fibra de absorver exsudato e aderir ao leito da ferida. Dentro desse contexto, a produção de blendas mostra-se como uma alternativa interessante para este

trabalho devido a possibilidade de se trabalhar com a mistura de dois polímeros no processo de eletrofição e ao visível aprimoramento nas propriedades destes *scaffolds*.

Três estratégias principais para combinar polímeros dentro do mesmo composto eletrofiado podem ser identificadas: diferentes polímeros podem ser misturados, formando assim uma única solução a ser eletrofiada; ou, um polímero pode ser eletrofiado e, posteriormente, a malha revestida com o segundo polímero selecionado; ou ainda, ambos polímeros são solubilizados em diferentes espaços e eletrofiados de maneira conjunta pelo método coaxial.

Uma ampla variedade de estudos tem relatado a combinação de polímeros para aplicações biomédicas. CHANDA et al., 2018 produziu *scaffolds* em bicamada biocompatíveis e mecanicamente estáveis de Quitosana (CS)/Poli(caprolactona) (PCL) e Ácido hialurônico (AH)/Poli(óxido de etileno) (PEO) usando um sistema de solventes menos tóxico, como *scaffolds* potenciais para aplicação em cicatrização de feridas. As soluções de CS e PCL foram preparadas separadamente e posterior a isso, misturadas por agitação (650 rpm) durante a noite com proporções de mistura diferentes. O AH foi solubilizado na presença de PEO sob agitação por 5 h. Ambos compostos foram então eletrofiados, a primeira camada formada por nanofibras de CS/PCL seguidas pela camada de nanofibras de AH/PEO e por fim, as nanofibras bicamadas de CS/PCL-AH/PEO foram expostas ao vapor de glutaraldeído por 18 h para subsequente reação de reticulação entre camadas.

HU; HUANG, 2010 reportaram nanofibras de Poli(L-ácido láctico) (PLLA) alinhadas uniaxialmente e posteriormente revestidas com Quitosana (CS) para uso em suturas. Essas suturas resultantes tiveram resistência à tração comparável a suturas comerciais, além disso, o composto promoveu o crescimento celular e apresentou toxicidade mínima, ademais as suturas de PLLA revestidas com CS mostraram melhor compatibilidade histológica do que suturas de seda quando implantadas em tecidos musculares de ratos.

FANG et al., 2019 desenvolveram nanofibras de Poli (ácido glutâmico- γ) (PGA- γ) como *core* (núcleo) e Poli(ácido láctico) (PLA) como *shell* (casca) via eletrofição coaxial para aplicações em cicatrização de feridas. O estudo de cultura celular *in vitro* mostrou biocompatibilidade favorável das nanofibras. O estudo *in vivo* apresentou as nanofibras *core-shell* de PGA- γ /PLA como propícias à aplicação proposta, onde foi observado mais de 90 % de reepitalização da ferida.

EVROVA et al., 2016 produziram nanofibras eletrofiadas de PLGA (polímero hidrofóbico) e PLGA/PEO para aumento da diferenciação e alinhamento de mioblastos, a hidrofobicidade dos compostos foi testada pela dinâmica de ângulo de contato. Resultados mostraram que com a incorporação de PEO nos *scaffolds* nanofibrosos, o ângulo de contato diminuiu significativamente em comparação com os *scaffolds* de PLGA puro ($117 \pm 8^\circ$). Os avanços no ângulo de contato para as amostras de 30:70 PLGA/PEO e 50:50 PLGA/PEO foram de 88 ± 2 e $77 \pm 7^\circ$, respectivamente, o que evidencia a influência do polímero hidrofílico (PEO) na hidrofobicidade da blenda de PLGA/PEO. Visando a aplicação do composto como curativo bioativo em feridas causadas pelas úlceras arteriais, foi decidido para este trabalho utilizar uma blenda de PLGA/PEO, a fim de observar uma matriz de PLGA mecanicamente rígida, com propriedades hidrofílicas devido a presença e de adesão celular do PEO.

A **Tabela 3** a seguir, apresenta sistemas eletrofiados constituídos por alguns dos polímeros até então reportados e suas respectivas aplicações propostas, com destaque para as blendas em negrito. Demais sistemas também têm sido reportados com biopolímeros sintéticos, naturais, blendas de biopolímeros sintético-naturais e sintéticos-sintéticos.

Tabela 3. Sistemas eletrofiados com biopolímeros para aplicações biomédicas.

| Sistemas poliméricos | Diâmetro médio das fibras | Aplicações | Referências |
|-----------------------------|--|--|---------------------------|
| PLGA/DEX | $163 \pm 1 \mu\text{m}$ | Curativo para feridas | (TANRIVERDI et al., 2018) |
| PLA/Cur (1,25% <i>m</i>) | $666 \pm 130 \text{ nm}$ | Curativo para feridas | (NGUYEN et al., 2013) |
| PU/Nitrato de Zn | $568 \pm 137 \text{ nm}$ | Curativo para feridas | (JAGANATHAN; MANI, 2019) |
| PVA/CO | $\sim 300 - 350 \text{ nm}$ | Cicatrização de feridas | (MORE et al., 2020) |
| PLGA/Cloran | $0,5 - 1,0 \mu\text{m}$ | Inibição do crescimento bacteriano e cicatrização de feridas | (SOSCIA et al., 2010) |
| PCL/NC | $661 \pm 428 - 805 \pm 433 \text{ nm}$ | Engenharia de tecido | (FADAIE et al., 2018) |
| PU/G | $305 \pm 85 \text{ nm}$ | Engenharia de tecido | (BAHRAMI et al., 2019) |
| PHBV/SF | $706 \pm 213 \text{ nm}$ | Regeneração do tecido ósseo | (UNALAN et al., 2016) |

| | | | |
|--------------------------|--------------|---|------------------------------------|
| PLGA/PEO | 150 ± 47 nm | Sistema de entrega de fármacos antitumorais | (VASHISTH et al., 2015) |
| PEO/AH | 210 nm | Regeneração tecidual | (CHEN et al., 2016) |
| PLLA/Doxorrubicina | 0,36 µm | Sistema de entrega de fármaco | (ZENG et al., 2005) |
| PLGA/Gelatina | 310 ± 24 nm | Sistema de entrega de fármaco | (MENG et al., 2011) |
| PVA/PVAc-CipHCl | 405 nm | Curativo para liberação controlada de fármaco | (VARSHOSAZ et al., 2011) |
| PEO/Quitosana | 40 – 100 nm | Curativo para feridas | (ROŠIC et al., 2011) |
| PEO/Quitosana/G O | 95 nm | Sistema de liberação controlada de fármaco | (ARDESHIRZA DEH et al., 2015) |
| Quitosana-TPP/PVA | 100 ± 19 nm | Cicatrização de feridas | (CHARERNSRI WILAIWAT et al., 2012) |
| Cur-PCL/PEG | 680 nm | Curativo para feridas | (BUI et al., 2014) |
| NaAlg/PLGA-CIP | 747 ± 233 nm | Cicatrização de feridas | (LIU et al., 2018b) |
| PLA/PCL | 373 nm | Cicatrização de feridas | (KARAMI et al., 2013) |
| PVA/NaAlg | 100 ± 13 nm | Curativo para feridas | (COŞKUN et al., 2014) |

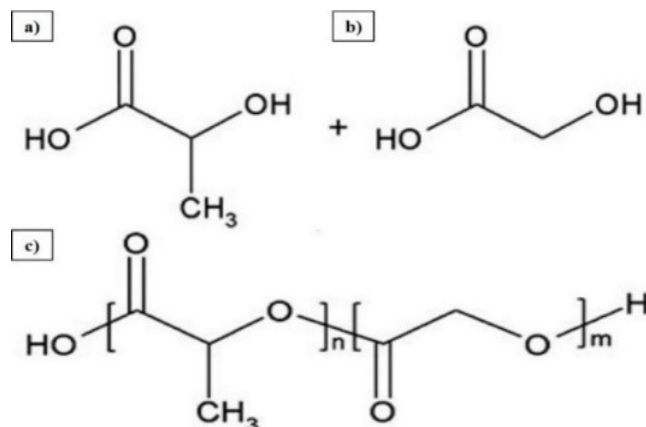
DEX: Dexpantenol (emoliente cutâneo); Cur: Curcumina (agente antioxidante); CO: Óxido de Cério; Cloran: Cloranfenicol (antibiótico); NC: Quitosana Nanofibrilada; G: Grafeno; SF: Fibroína de Seda; AH: Ácido Hialurônico; CipHCl: Ciprofloxacina HCl; GO: Óxido de Grafeno; TPP: Pirofosfato de Tiamina; NaAlg: Alginato de Sódio; CIP: Ciprofloxacina.

2.4.2.1 Poli (ácido láctico-co-ácido glicólico) – PLGA

O copolímero de Poli (ácido láctico-co-ácido glicólico) – PLGA (**Figura 13 c**), polimerizado aleatoriamente a partir dos monômeros de ácido láctico (LA) e ácido glicólico (GA), conforme **Figura 13 a e b**, respectivamente (CASTRO, 2018), é um poliéster alifático sintético, com temperatura de transição vítrea (T_g) na faixa de 40 à 60 °C. O PLGA tem atraído cada vez mais atenção à pesquisa devido sua biocompatibilidade, biodegradabilidade, não toxicidade e capacidade para encapsular medicamentos com alta eficiência para entrega local controlada (BIANCHERA et al., 2020; GAO et al., 2021). Pertencente ao grupo dos poli(α -hidróxi ésteres) saturados, é aprovado para uso em

humanos pela *Food and Drug Administration* (FDA) (JAIN, 2000a). Suas aplicações incluem suturas reabsorvíveis, cliques cirúrgicos reabsorvíveis, sistema de liberação controlada de fármacos implantável e injetável, dentre outras (LIU et al., 2010).

Figura 13. Representação da estrutura química dos monômeros de (a) LA, (b) GA e (c) PLGA (GENTILE et al., 2014b).



O PLGA possui diversas vantagens, como a versatilidade de suas propriedades físico-químicas e mecânicas, que dependem em grande parte da proporção dos dois monômeros (GAO et al., 2021). Sua síntese pode ser feita por policondensação do LA e do GA ou por abertura de anel dos mesmos. A degradação, podendo ser a uma taxa controlada, ocorre via hidrólise das ligações ésteres, através de erosão heterogênea ou em massa. Sua taxa de degradação pode ser sincronizada com a taxa de epitelização da ferida (MIR et al., 2018). Os subprodutos gerados da degradação extracelular do PLGA serão, posteriormente, hidrolizados em lactado e glicolato, e então, fagocitados. Eles terminam sua rota metabólica em gás carbônico e água (eliminados através da urina e da respiração) (CASTRO, 2018) (MARTINS et al., 2018a) (JAIN, 2000b). Entretanto, o polímero ainda apresenta algumas defasagens, como a falta de sítios de reconhecimento celular e a hidrofobicidade. Além disso, o acúmulo de produtos de degradação, derivados da hidrólise do PLGA, podem alterar o pH local, tornando o meio ácido e provocando irritação no tecido, em casos mais graves, uma resposta inflamatória (CASTRO, 2018) (GENTILE et al., 2014a) (MARTINS et al., 2018b) (SHEN et al., 2019). De toda forma, diversos artigos têm reportado o uso do PLGA como composto ativo em aplicações na cicatrização de feridas (FREDENBERG et al., 2011; PORPORATO et al., 2012; REIS et al., 2017).

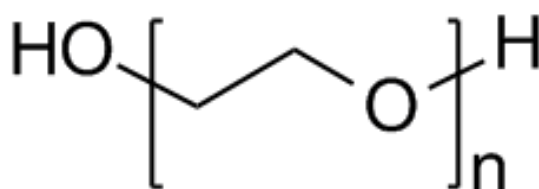
2.4.2.2 Poli (óxido de etileno) – PEO

O Poli (óxido de etileno) PEO é um polímero sintético, hidrofílico, solúvel em água, com propriedades favoráveis como biodegradabilidade, biocompatibilidade e não toxicidade. Tem sido usado para diferentes aplicações biomédicas como engenharia de tecidos cartilagosos e curativos, além disso, apresenta boas características de formação de fibras para produção via técnica de eletrofiação (AMIRI et al., 2020). Normalmente os polímeros comerciais são fornecidos em um ou alguns graus de massa molecular. No entanto, o PEO está disponível em uma ampla faixa de massas moleculares (F.E. BAILEY; KOLESKE, 1976).

O PEO não é só solúvel em água, como também em vários solventes orgânicos comuns, como acetonitrila, metoxibenzeno, clorofórmio, dicloreto de etileno, dimetilformamida e dicloroetano. Entretanto, é insolúvel em hidrocarbonetos alifáticos, dietilenoglicol, etilenoglicol e glicerina (F.E. BAILEY; KOLESKE, 1976).

Devido a simplicidade de sua unidade básica de repetição $[-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})-]$ **Figura 14** – o PEO é um dos polímeros sintéticos solúvel em água mais pesquisados. A presença do átomo de Oxigênio (O) no seu monômero, muda inteiramente a natureza das interações e, portanto, a termodinâmica do PEO quando dissolvido em vários solventes (HAMMOUDA; HO; KLINE, 2004).

Figura 14 Representação da estrutura química da unidade de repetição do PEO.



O PEO é um polímero aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) como material seguro para uso biomédico e para contato com alimentos. Ele pode ser usado para encapsular uma ampla variedade de compostos antioxidantes, antimicrobianos ou fármacos para obter nanofibras adequadas para as aplicações propostas (SOLABERRIETA et al., 2020). A adesão, migração e proliferação celular são geralmente melhoradas controlando a molhabilidade e as características de superfície do *scaffold* (TOTTOLI et al., 2020). Diante destes fatos, o PEO foi escolhido para ser coaxialmente eletrofiado junto ao PLGA, com a intenção de desenvolver uma blenda nanofibrosa com propriedades únicas e desejáveis para incorporação de um fármaco analgésico a fim de minimizar o sofrimento de pacientes com úlcera arterial.

2.4.3 Blenda de PLGA e PEO

Para o caso de feridas com espessura total, que se estendem inteiramente pela derme, como as úlceras arteriais, muitos substitutos de pele (por exemplo: xenoenxertos, aloenxertos e autoenxertos) têm sido aplicados para o tratamento de cicatrização (DUAN et al., 2006). Entretanto, as desvantagens são facilmente analisadas, tendo em vista a disseminação da infecção, uma resposta imunológica e a manutenção precária do ambiente da ferida (DUAN et al., 2006). Como estratégia para sobrepor estes obstáculos, estruturas nanofibrosas têm sido amplamente desenvolvidas para produção de um equivalente de pele, devido às propriedades mecânicas, biológicas e cinéticas dos componentes serem facilmente manipuladas alterando-se composições e parâmetros de processamento (GHASEMI-MOBARAKEH et al., 2008).

A mistura de polímeros é um dos métodos mais eficazes para fornecer novos biocompósitos, com propriedades desejáveis para uma aplicação específica (GHASEMI-MOBARAKEH et al., 2008). A mistura de polímeros sintéticos hidrofóbicos e hidrofílicos por exemplo, melhora a adesão celular, enquanto a taxa de degradação pode ser modificada dependendo da aplicação (LI et al., 2012) (SENTHIL et al., 2018).

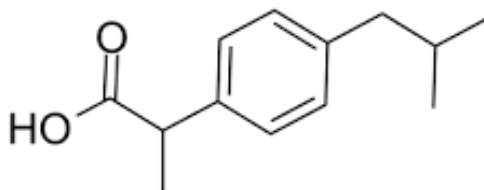
A blenda PLGA/PEO tende a fornecer um ambiente adequado para o processo de cicatrização de feridas, unindo propriedades de ambos polímeros. A ideia é obter nanofibras homogêneas em termo de seção transversal e elevada área de superfície, bem como distribuídas de forma aleatória, com alta resistência mecânica, por conta do PLGA, biocompatibilidade, biodegradabilidade, não toxicidade e hidrofílicidade favorável devido ao PEO. Essas membranas fabricadas, com porosidade acentuada, serão então exploradas como um sistema de liberação do fármaco analgésico de Ibuprofeno (IBU).

De fato, o potencial destes compostos unidos como uma blenda é extremamente elevado, uma vez que diversos estudos têm sido realizados na abordagem da blenda de PLGA/PEO nanofibrosa para aplicações biomédicas na, incorporação como agente contra células de carcinoma de mama humano (MCF-7) (VASHISTH et al., 2015), em suturas vasculares antitrombóticas (BAE et al., 2018), para liberação controlada de fator de crescimento epidérmico humano recombinante (rhEGF) e fator de crescimento de fibroblastos básicos humanos recombinante (rhbFGF) (MIRDAILAMI et al., 2015), como agentes antiaderentes pós-operatório (KO et al., 2017), e outras várias aplicações dentro da engenharia de tecido, entrega de medicamentos e terapia de câncer (YOO; KIM; PARK, 2009; NOROUZI; NAZARI; MILLER, 2017).

2.5 IBUPROFENO (IBU)

O ibuprofeno (IBU) foi o analgésico escolhido à ser incorporado nas nanofibras de PLGA/PEO. O composto, além de analgésico é também um antiinflamatório não esteróide (CHEN, 1993). É amplamente utilizado no tratamento de dor e inflamação, com destaque para redução do desconforto em diversos tipos de artrite. O IBU é quimicamente denominado ácido 2-(4-isobutilfenil)-propiônico (HOLANDA, 2015a). Geralmente é fornecido na sua forma cristalina (CHEN, 1993). A estrutura química está representada na **Figura 15**. Com o desenvolvimento de uma cobertura nanofibrosa a difusão da substância ativa poderá ser facilitada, devido às características únicas da estrutura em rede tridimensional com elevada área de superfície e porosidade acentuada. Além disso em sistemas de liberação de drogas, revestir a fibra com uma estrutura *core-shell* pode controlar efetivamente o perfil de liberação do medicamento. O design específico é útil para incorporar o medicamento ativo na parte central das nanofibras, proporcionando assim, a possibilidade de evitar qualquer dano causado aos medicamentos incorporados (PANT; PARK; PARK, 2019).

Figura 15. Estrutura química do Ibuprofeno. Adaptado de JIANG et al., (2004).

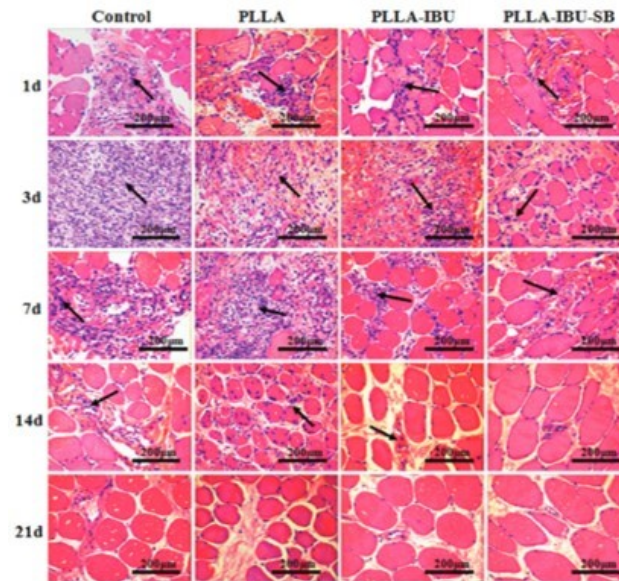


JIANG; FANG; HSIAO, 2012, estudou a cinética de liberação de ibuprofeno (IBU) de membranas eletrofiadas de duas formas, na primeira o medicamento foi incorporado diretamente nas membranas de PLGA e PLGA/PEG-g-Quitossana onde foi conjugado eletrostaticamente através de interações eletrostáticas entre os íons, usados para substituir as funcionalizações covalentes, e na segunda o IBU foi conjugado covalentemente ao componente PEG-g-Quitossana antes da eletrofiação. Uma liberação inicial de explosão foi observada para as nanofibras de PLGA contendo 5 % de IBU, o perfil de liberação rápida do fármaco foi devido à simples difusão do IBU da estrutura altamente porosa da membrana eletrofiada e a falta de interações entre PLGA e IBU, após 4 dias de incubação mais de 85 % do IBU foi liberado. Por outro lado a adição de PEG-g-Quitossana moderou largamente a taxa de liberação de IBU das nanofibras de PLGA/PEG-g-Quitossana. Isto foi atribuído à interação entre as porções carboxila do IBU e as moléculas catiônicas de

quitosana, o que resultou na limitação da taxa de difusão do IBU. E por fim, as membranas preparadas com PLGA/PEG-g-Quitossana/IBU onde o fármaco foi conjugado covalentemente às cadeias de PEG-g-Quitossana, mostraram uma cinética de liberação pseudo-linear, com menos de 40 % de IBU sendo liberado mesmo após 16 dias de incubação. A taxa de liberação lenta foi devido à conjugação entre o IBU e a Quitossana. De acordo com os resultados pode-se constatar que diferentes perfis de liberação de drogas a partir de membranas eletrofiadas podem ser alcançados pela mistura do medicamento com as nanofibras ou por conjugação covalente do mesmo.

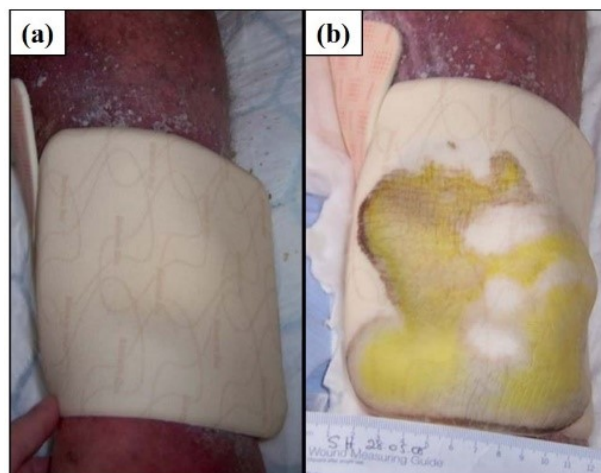
YUAN et al., 2014, analisou histologicamente a cicatrização de feridas com a aplicação de nanofibras eletrofiadas de poli(L-ácido láctico) PLLA, PLLA-IBU e PLLA-IBU-SB (onde SB: NaHCO_3), a fim de determinar os efeitos celulares nas feridas após aplicação tópica dos diferentes suportes fibrosos. Com a aplicação do PLLA, uma explosão de células inflamadas apareceu no 7º dia e esse fenômeno continuou até o 14º dia. Para as amostras de PLLA-IBU-SB e PLLA-IBU, a maior infiltração de células inflamadas apareceu no 3º dia, mas em menor grau em relação ao PLLA. Especialmente para o grupo PLLA-IBU-SB, o controle da reação inflamatória foi melhor que o grupo PLLA-IBU. No 7º dia a infiltração de células inflamadas reduziu nos grupos PLLA-IBU-SB e PLLA-IBU, e a estrutura do septo intermuscular tornou-se evidente. Para o grupo PLLA, as fibras musculares apresentaram microestrutura normal e disposição regular apenas no 21º dia, enquanto nos grupos PLLA-IBU-SB e PLLA-IBU isso ocorreu no 14º dia, e os tecidos musculares tornaram-se completamente normais no dia 21. As amostras foram analisadas em comparação a um grupo controle como indicado pelas imagens da **Figura 16**.

Figura 16 Histologia de tecidos musculares feridos
(Coloração H&E após 1-21 dias) (YUAN et al., 2014).



JØRGENSEN et al., (2006) por sua vez, reportaram a eficácia analgésica e cicatrizante de um curativo de espuma não adesivo, conhecido comercialmente por *Biatain-Ibu* (Coloplast A/S), que consiste em uma espuma de poliuretano (PU) hidrofílica contendo Ibuprofeno em concentração de $0,5 \text{ mg.cm}^{-2}$ como parte integrante da matriz. O IBU é liberado na ferida quando em contato com o exsudato secretado. Segundo reportado, o fármaco é liberado durante todo o tempo de uso (2 – 3 dias). As imagens da **Figura 17** mostram (a) a espuma sendo aplicada diretamente no local da ferida e (b) a espuma com relativa absorção do exsudato da ferida.

Figura 17. Espuma de Biatain-Ibu a) no momento da inserção à ferida; b) após absorção do exsudato da ferida. (KIRBY, 2008).



2.6 CURATIVOS ATIVOS COMERCIALMENTE DISPONÍVEIS

Outros exemplos de curativos ativos feitos com biopolímeros para cicatrização de feridas foram já relatados. Devido à sua semipermeabilidade, o poliuretano (PU) tem sido extensivamente estudado como material para curativos. Estes curativos são impermeáveis a bactérias e água, mas permeáveis a gases com ambiente úmido desejável para que ocorra a cicatrização de feridas. As membranas à base de PU comercialmente disponíveis estão apresentadas nas imagens da **Figura 18**, (a) *Tegaderm*TM, 3M Health Care e (b) *Opsite*, *Smith & Nephew* (ZHONG; ZHANG; LIM, 2010).

Figura 18 Curativos de PU (a) *Tegarm*TM; (b) *Opsite*.



A poliamida, outro biopolímero amplamente utilizado na sutura é também aplicado em cobertura de feridas na forma de malha, principalmente para feridas causadas por queimaduras, a aplicação do curativo *Biobrane*TM, *Dow B. Hickam, Inc.* pode ser observado nas imagens (a), (b) e (c) da **Figura 19** (ZHONG; ZHANG; LIM, 2010).

Figura 19 Reepitelização da ferida com o curativo *Biobrane*TM, (a) dia 0; (b) dia 6; (c) dia 9 (WEE CHEAH; CHONG; TAN, 2014).



Por fim, uma malha de PGA/PLA (Poligilactina) foi cultivada com fibroblastos neonatais humanos levando ao desenvolvimento de um produto comercial, o

Dermagraft® (*Advanced Tissue Sciences*) – **Figura 20.** Este curativo tem sido usado com sucesso no tratamento de úlceras diabéticas no pé com espessura total. A malha de Poliglactina suporta a distribuição homogênea das células e resiste à força contrátil das mesmas. Entretanto o *scaffold* tem os problemas de superfície como hidrofobicidade e adesão celular limitada (ZHONG; ZHANG; LIM, 2010).

Figura 20 *Dermagraft*® como recebido do pacote (MARSTON, 2004).



3. MATERIAIS E METODOLOGIA

3.1 MATERIAIS

Para o desenvolvimento das membranas eletrofiadas foi utilizado o polímero sintético hidrofóbico de Poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA) com proporção de L-láctídeo (LA) e Glicolídio (GA), respectivamente de 82 e 18. Dados do fabricante: Resomer® LG 824 S, viscosidade inerente 1,7 ~ 2,6 [dL.g⁻¹]; disponibilizado pela Evonik Industries (Alemanha) (CASTRO, 2019). O segundo polímero para composição da blenda foi o polímero sintético hidrofílico de Poli (óxido de etileno) (PEO) com massa molar de 100 kDa fornecido por *Aldrich Chemical Company Inc.* Por fim, o fármaco escolhido para incorporar às nanofibras foi o analgésico Ibuprofeno (IBU), ácido 2-(4-isobutilfenil)-propiónico, C₁₃H₁₈O₂, Mw = 206,3 Da, fornecido pela *Sigma (St. Louis, Moscou)* (HOLANDA, 2015). Como solventes, Dicloroetano (DCE) e Dimetilformamida (DMF), na proporção 3:1 (DCE:DMF), fabricados pela empresa Vetec. Algumas propriedades dos solventes utilizados são apresentadas na **Tabela 4**.

Tabela 4 Propriedades dos solventes utilizados neste estudo.

| Solvente | Tensão superficial (nN.m ⁻¹) | Constante dielétrica (ε) | Temperatura de ebulição (°C) | Densidade (g.cm ⁻³) | Parâmetro solubilidade (MPa) ^{1/2} | Condutividade (μS.cm ⁻¹) |
|----------|--|--------------------------|------------------------------|---------------------------------|---|--------------------------------------|
| DCE | 32,5 | 10,2 | 83,5 | 1,25 | 20,2 | 0,70 |
| DMF | 37,1 | 38,3 | 153,0 | 0,95 | 24,0 | 6,72 |

3.2 METODOLOGIA

A metodologia proposta para este trabalho divide-se em duas etapas, a preparação das soluções poliméricas com diferentes concentrações a fim de investigar a influência dos compostos nas propriedades adquiridas, e posteriormente, a eletrofiliação das soluções.

3.2.1 Preparação das soluções poliméricas

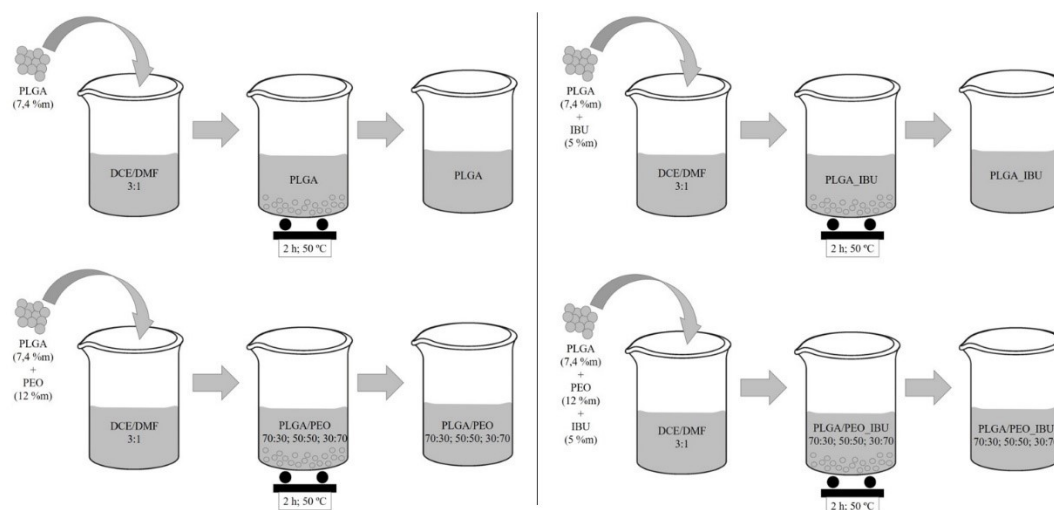
O processo aqui descrito conforme ilustrado nas imagens da **Figura 21**, consiste na preparação de 8 formulações poliméricas, sendo elas, soluções de PLGA puro (PLGA), PLGA com Ibuprofeno (PLGA_IBU), PLGA com PEO (PLGA/PEO), PLGA com PEO e Ibuprofeno (PLGA/PEO_IBU), sendo que as soluções da blenda de PLGA/PEO e PLGA/PEO_IBU possuem 3 diferentes concentrações de ambos polímeros: PLGA/PEO 70:30; PLGA/PEO 50:50 e PLGA/PEO 30:70. As soluções foram misturadas em béquer

de 10 mL em meio aos solventes de Dicloroetano e dimetilformamida (DCE/DMF) em proporções de 3:1 e foram agitadas com o auxílio de um agitador magnético por 2 h à 50 °C.

A concentração mássica de PLGA foi atribuída de acordo com trabalho anteriormente reportado por (CASTRO, 2018). Segundo a autora, a melhor concentração de PLGA para obtenção de fibras uniformes e livres de defeitos do tipo beads é de 7,4 %m em relação ao solvente. A concentração mássica de PEO foi atribuída em estudos previamente realizados pelo grupo de pesquisa, a partir dos quais observou-se o efeito da variação mássica do PEO nas fibras eletrofiadas e determinou-se que a melhor concentração para obtenção de fibras uniformes e livres de defeitos do tipo beads é de 12 %m em relação ao solvente. E por fim, a concentração mássica de IBU foi definida com base na revisão bibliográfica de artigo publicado por (JIANG; FANG; HSIAO, 2012). De acordo com os autores, o componente analgésico apresenta boa liberação pelas nanofibras com uma fração mássica de 5 %m em relação à matriz polimérica.

Deste modo, primeiramente foi realizado a dissolução do PLGA puro com concentração de 7,4 %m em relação a mistura de solventes DCE:DMF, posteriormente foi acrescentado o PEO, tomando como referência sua concentração de 12 %m em relação a massa de solvente, foi feito um cálculo do qual considerou-se a massa inicial de PLGA puro como sendo 100 % de polímero, e a partir desta concentração percentual, foi possível obter o valor mássico de PLGA e de PEO para as concentrações de PLGA/PEO em 70:30, 50:50 e 30:70. Por fim o fármaco foi incorporado em 5 %m referente a soma mássica de PLGA e PEO obtida para cada fração.

Figura 21 Representação esquemática do processo de preparação das soluções poliméricas de PLGA, PLGA_IBU, PLGA/PEO, PLGA/PEO_IBU. Desenvolvido pelo autor.



3.2.2 Eletrofiação do PLGA, PLGA_IBU, PLGA/PEO e PLGA/PEO_IBU

As membranas eletrofiadas foram obtidas pelo processo de eletrofiação com o Equipamento Instor, localizado no laboratório de Polímeros e Compósitos (POLICOM) do Departamento de Engenharia Mecânica – UFSC Florianópolis. As soluções foram eletrofiadas com o uso de uma seringa de 5 mL e agulha de 23 gauge (0,6 mm) durante 1 h sob tensão de 18 kV, distância de 25 cm e vazão de 1 mL.h^{-1} , conforme estudo previamente realizado para otimização dos parâmetros de eletrofiação. Os parâmetros ambientais, por serem variáveis oscilantes, foram definidas em uma faixa de valores de $22 \pm 2 \text{ }^\circ \text{C}$ e $55 \pm 5 \%$, respectivamente, para temperatura e umidade. As membranas eletrofiadas com fibras aleatoriamente distribuídas foram coletadas em uma placa metálica estática, forrada com uma folha de papel alumínio.

3.3 CARACTERIZAÇÕES

3.3.1 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A microscopia das membranas eletrofiadas de PLGA e PLGA_IBU foi observada com um microscópio eletrônico de varredura (MEV) (Jeol, modelo JSM-6390LV), com fonte de elétrons de tungstênio e detector de elétrons secundários, localizado no Laboratório Central de Microscopia Eletrônica (LCME) – UFSC Florianópolis. Já as amostras de PLGA/PEO e PLGA/PEO_IBU com diferentes concentrações dos polímeros foi analisada com um microscópio eletrônico de varredura (MEV) (TESCAN VEGA3), com fonte de elétrons de tungstênio e detector de elétrons secundários, localizado no Laboratório de Materiais (LabMat) – UFSC Florianópolis. As amostras foram fixadas com fita dupla face de carbono em um porta amostras, cobertas com ouro, e analisadas sob tensão de aceleração 10 kV. O diâmetro das fibras foi medido com o software *ImageJ*, para cada amostra foram selecionados aleatoriamente 112 medidas, a fim de calcular o diâmetro médio das fibras.

3.3.2 Área de Superfície específica pelo método BET

A partir do método da adsorção de nitrogênio BET, foi possível realizar ensaios de fisissorção para determinar a área de superfície BET, pelo procedimento BET (nomeado por Brunauer, Emmet e Teller), sob a norma ASTM D 6556. As amostras foram

previamente secas em temperatura de 70 °C sob vácuo (10 – 7 Torr). Posteriormente, a adsorção de nitrogênio gasoso foi medida à 77 K, em valor de pressão relativa, de 0,0 à 1,0. O procedimento foi realizado na Central de Análises do Departamento de Engenharia Química e de Alimentos (EQA) – UFSC Florianópolis.

3.3.3 Porosidade

A porosidade percentual foi avaliada usando as imagens morfológicas tiradas a partir do Microscópio Eletrônico de Varredura (MEV), com auxílio do software *ImageJ*.

3.3.1 Análise de ângulo de contato

A hidrofiliabilidade das membranas eletrofiadas foram determinadas com a análise de ângulo de contato. Uma gota de 10 µL de água deionizada foi depositada por uma seringa colocada verticalmente em relação à superfície da membrana. Após a gota ser depositada por 5 segundos, o ângulo de contato foi medido, as imagens foram posteriormente analisadas pelo software *ImageJ* para melhor precisão. A fim de aprimorar o resultado, e diminuir o erro de medida, 5 gotas foram depositadas em cada amostra. O método é conhecido por gota séssil (*sessile drop* – SD) e realizado a temperatura de 24 °C, em um goniômetro Drop Shape Analyzer DSA25 da KRÜSS, localizado no Laboratório de Materiais (LabMat) – UFSC Florianópolis.

3.3.2 Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

A espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), é importante para análise da composição química das membranas eletrofiadas. As análises foram realizadas com o auxílio do espectrômetro Frontier (FTIR), do fabricante Perkin Elmer®, no Laboratório de Análises Térmicas e Espectroscopia (LTE) da UFSC – Blumenau. Os espectros foram obtidos em números de onda de 4000 a 500 cm⁻¹, com acúmulo de 32 varreduras e resolução de 4 cm⁻¹.

3.3.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

O DSC foi executado no Laboratório de Análises Térmicas e Espectroscopia (LTE) – UFSC Blumenau, com o equipamento DSC NETZSCH 214 Polyma da fabricante NETZSCH Instruments®. Com esta análise foi possível determinar a temperatura de transição vítrea (T_g), temperatura de cristalização (T_c) do PLGA e do PEO, temperatura de fusão (T_f) do PLGA e do PEO, a entalpia de cristalização (ΔH_c), a entalpia de fusão (ΔH_f) e o grau de cristalinidade do PLGA (X_c). A taxa de aquecimento durante

o processo foi de $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ em uma faixa de temperatura de 0 à $200\text{ }^{\circ}\text{C}$, com atmosfera de Nitrogênio, e fluxo de $100\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$. O grau de cristalinidade do PLGA foi obtido através da **Equação 3**, considerando a entalpia padrão de cristalização do PLGA teoricamente 100% cristalino (ΔH_f°) como sendo $94,7\text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ (SANTOS, 2018).

$$X_C = \frac{\Delta H_f}{\Delta H_f^{\circ} \times \%m} \times 100 \quad (3)$$

3.3.4 Capacidade de absorção (Intumescimento)

O ensaio para determinar a capacidade absorptiva das membranas eletrofiadas foi realizado no Laboratório de Polímeros e Compósitos (POLICOM) – UFSC Florianópolis. As amostras foram cortadas com dimensão de $1 \times 1\text{ cm}$, em seguida pesadas a fim de determinar a massa inicial ainda seca (M_{seca}). Posteriormente as amostras foram imersas em 5 mL de água destilada, à temperatura ambiente ($\sim 25\text{ }^{\circ}\text{C}$), em período de 30 s . Ao fim do tempo, o excesso de água sobre a superfície de cada membrana foi removido com papel absorvente, e as amostras foram então novamente pesadas para determinar a massa úmida ($M_{úmida}$). A absorção (%) foi por conseguinte, calculada a partir da **Equação 4**.

$$\text{Absorção (\%)} = \frac{M_{úmida} - M_{seca}}{M_{seca}} \times 100 \quad (4)$$

3.3.5 Ensaio de liberação

O ensaio de liberação do fármaco de Ibuprofeno (IBU) das membranas em contato com o reagente de PBS (Phosphate buffered saline) – tampão fosfato salino foi realizado em triplicata. Os corpos de prova nanofibrosos foram cortados em tamanhos tal que tivessem massa superior a $0,001\text{ g}$, a fim de adquirir resultados relevantes para a liberação. As amostras foram então confeccionadas, suas respectivas massas medidas e posteriormente foram imersas em 10 mL da solução de PBS contida em tubos Falcon e o cronômetro acionado. Os tubos Falcon foram posicionados em uma incubadora com agitação orbital (Didática SP) em temperatura de 37°C e rotação de 100 rpm . No tempo zero, as amostras foram imersas no recipiente com água e após um intervalo de tempo, foi retirada uma alíquota para determinação da absorbância em espectrofotômetro UV-Vis no comprimento de onda de 275 nm . A alíquota foi devolvida ao recipiente e as medições da absorbância foram feitas em diferentes intervalos. A massa de IBU liberada

por cada amostra foi então determinada a partir da curva de calibração do fármaco. A análise foi realizada no Laboratório de Meio Ambiente (LABMAM) da UFSC Campus Blumenau.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 MICROESTRUTURA DAS MEMBRANAS ELETROFIADAS

As micrografias de MEV e os histogramas da distribuição de diâmetro das membranas eletrofiadas de PLGA e PLGA contendo 5 %m de IBU, bem como PLGA/PEO e PLGA/PEO contendo 5 %m de IBU com diferentes frações mássicas de PLGA/PEO (70:30, 50:50 e 30:70), são apresentadas na **Figura 22 e 23**, respectivamente. Para o PLGA observa-se que as fibras formadas são uniformes e apresentam-se aleatoriamente distribuídas, formando uma estrutura tridimensional com elevada porosidade. As fibras de PLGA/PEO apresentam uma microestrutura semelhante as de PLGA puro, com distribuição aleatória, uniformes, formando a rede tridimensional de elevada porosidade, sem mudanças significativas. Com a adição de IBU é possível verificar que a microestrutura das membranas se manteve uniforme sem a presença de defeitos. Porém são observados aglomerados de partículas no exterior das fibras, em todas as micrografias das amostras com o fármaco incorporado.

A **Tabela 5** apresenta os valores de diâmetro médio das fibras, das membranas eletrofiadas de PLGA e PLGA contendo 5 %m de IBU, bem como PLGA/PEO e PLGA/PEO contendo 5 %m de IBU com diferentes frações mássicas de PLGA e PEO (70:30, 50:50 e 30:70). Observa-se que há uma tendência no aumento da distribuição de diâmetros com a adição do PEO. A faixa de diâmetros tornou-se mais espaçada com a presença do polímero hidrofílico, entretanto, a média manteve-se estável entre uma faixa de ~ 600 nm. Já com a incorporação do IBU, é possível verificar um aumento no diâmetro das fibras. Em três das quatro formulações – comparando as amostras com e sem ibuprofeno – as fibras tornaram-se mais espessas com a incorporação do fármaco. Esse comportamento pode estar associado ao encasulamento do fármaco analgésico no interior das fibras eletrofiadas, sendo o efeito mais pronunciado para as fibras de PLGA_IBU e PLGA/PEO(30:70)_IBU, como pode ser observado pelo histograma destas amostras, com distribuição de 600 à 1200 nm e 500 à 1500 nm, e diâmetro médio de 957 ± 206 nm e 969 ± 242 nm, respectivamente. O aumento do diâmetro pode estar relacionado também ao aumento da viscosidade da formulação, que consequentemente favoreceu o desemaranhamento contínuo das cadeias poliméricas devido ao maior tempo de relaxação para as fibras. Este aumento está relacionado com o aumento do grau de emaranhamento das cadeias poliméricas em solução, ocasionando fibras com maiores diâmetros, devido ao longo tempo de relaxação, que dificultou o estiramento do jato.

Figura 22 Micrografias de MEV das membranas eletrofiadas de PLGA puro e PLGA_IBU, bem como, PLGA/PEO e PLGA/PEO_IBU com diferentes frações mássicas de PLGA/PEO (70:30, 50:50 e 30:70), tensão elétrica de 18 kV, vazão de alimentação de 1 mL.h⁻¹ e distância agulha/coletor de 25 cm.

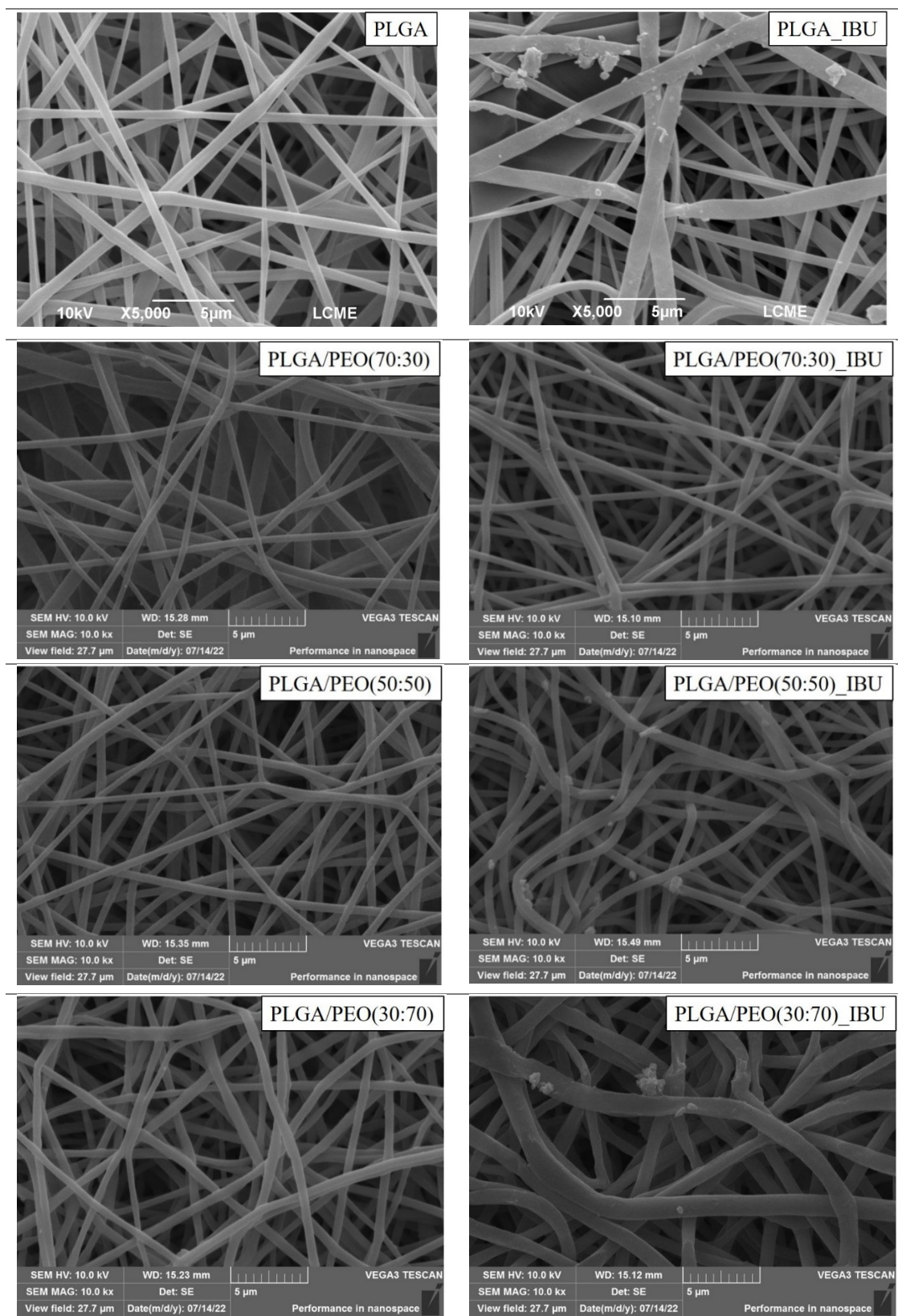


Figura 23 Histogramas com a distribuição do diâmetro das fibras.

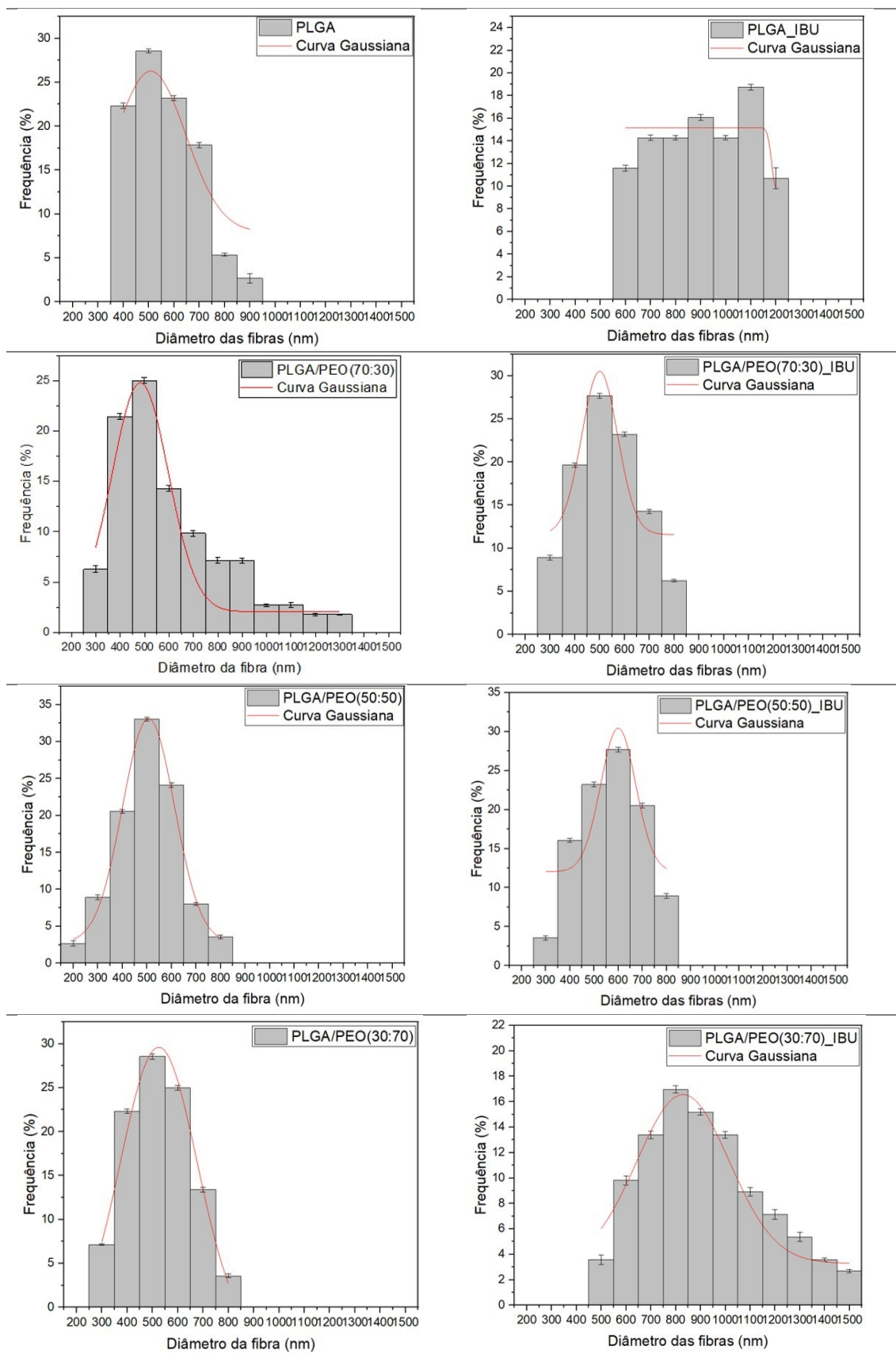


Tabela 5 Diâmetro das fibras das membranas eletrofiadas de PLGA puro e PLGA_IBU, bem como, PLGA/PEO e PLGA/PEO_IBU com diferentes frações mássicas de PLGA/PEO (70:30, 50:50 e 30:70).

| Membrana | Diâmetro das fibras (nm) |
|----------------------------|---------------------------------|
| PLGA | 613 ± 133 |
| PLGA_IBU | 957 ± 206 |
| PLGA/PEO(70:30) | 657 ± 233 |
| PLGA/PEO(70:30)_IBU | 584 ± 130 |
| PLGA/PEO(50:50) | 557 ± 126 |
| PLGA/PEO(50:50)_IBU | 621 ± 133 |
| PLGA/PEO(30:70) | 577 ± 121 |
| PLGA/PEO(30:70)_IBU | 969 ± 242 |

4.2 ÁREA DE SUPERFÍCIE E POROSIDADE

A **Tabela 6**, apresenta os dados correspondentes à área de superfície das membranas de PLGA, PLGA_IBU, PLGA/PEO(70:30) e PLGA/PEO(70:30)_IBU, bem como, a porosidade percentual de todas formulações envolvidas nesta pesquisa. A partir dos resultados de área de superfície, concluiu-se que houve um decréscimo no valor com a adição do PEO. Esse comportamento, no entanto, pode ter tido influência do método de análise, no qual utilizou-se 70 °C para temperatura de saída do gás. Essa temperatura é superior a temperatura de fusão do PEO, sendo assim, o polímero pode ter sofrido fusão durante a análise, o que levou a esse decréscimo abrupto na área de superfície das membranas, resultando, provavelmente, em valores que não estão de acordo com os valores reais de área de superfície para as nanofibras da blenda polimérica, estes resultados corroboraram com a dificuldade de medida das amostras. Com a incorporação do fármaco analgésico foi possível verificar também uma redução na área de superfície, entretanto, mais singela, na ordem de 500 m².g⁻¹, indicando que as partículas estabelecidas no exterior da fibra, influenciaram no resultado.

Com relação à porosidade percentual, obtida através do software *ImageJ*, foi possível verificar que todas as amostras apresentaram uma porosidade satisfatória, dentro da faixa de 60 à 80 %, com estes valores as fibras propiciam viabilidade celular em sua

interface, permitem a difusão de fluidos, bem como de oxigênio, nutrientes e substâncias bioativas, necessárias para o tratamento de cicatrização de feridas.

Tabela 6 Área de superfície, volume de poros e porosidade percentual das membranas eletrofiadas de PLGA puro e PLGA_IBU, bem como, PLGA/PEO e PLGA/PEO_IBU com diferentes frações mássicas de PLGA/PEO (70:30, 50:50 e 30:70).

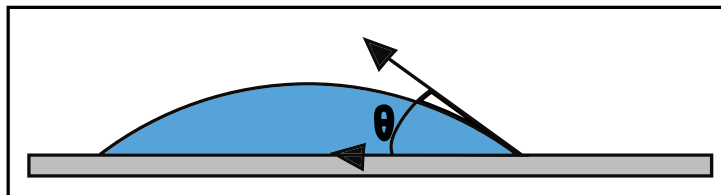
| Membrana | Área de Superfície (m ² .g ⁻¹) | Porosidade (%) |
|---------------------|--|-------------------|
| PLGA | 676,4 | 74,32 |
| PLGA_IBU | 179,3 | 72,81 |
| PLGA/PEO(70:30) | 2,454 | 71,11 |
| PLGA/PEO(70:30)_IBU | 0,074 | 67,52 |
| PLGA/PEO(50:50) | - | 68,11 |
| PLGA/PEO(50:50)_IBU | - | 67,88 |
| PLGA/PEO(30:70) | - | 64,85 |
| PLGA/PEO(30:70)_IBU | - | 64,97 |

4.3 MOLHABILIDADE DAS MEMBRANAS ELETROFIADAS

O ensaio de ângulo de contato em membranas eletrofiadas é um método comumente utilizado para avaliar a qualidade, a rugosidade e a hidrofobicidade/hidrofilicidade da superfície (RYAN; PODUSKA, 2008; XIU et al., 2008). É uma técnica simples e confiável sobre a molhabilidade do material analisado, ela mede o quanto uma gota de água se espalha sobre a superfície da amostra fornecendo informações sobre a hidrofilicidade ou hidrofobicidade do material. A hidrofilicidade é uma característica importante em biomateriais devido a sua influência na adesão e proliferação celular.

O ângulo de contato θ é definido como o ângulo formado pelo equilíbrio entre a gota sobre as três tensões interfaciais como demonstrado pela **Figura 24**. Quanto mais baixo o ângulo de contato θ , mais hidrofílico é o material, pois maior sua capacidade absorptiva de água. Ao contrário, quanto maior for o ângulo de contato, mais hidrofóbico o material, pois menor afinidade com água ele apresentará.

Figura 24 Ilustração das interfaces do ângulo de contato (θ).



As imagens utilizadas para obtenção do ângulo de contato entre a gota d'água e a amostra estão apresentadas na **Figura 25** e os resultados estão mostrados no gráfico da **Figura 26**. A alta hidrofobicidade das nanofibras de PLGA puro e PLGA_IBU é demonstrada pelos seus valores de ângulo de contato, superiores à 90° e muito próximos de 150° . O ângulo de contato obtido para as amostras de PLGA puro e PLGA_IBU foram, respectivamente de $145,09 \pm 4,99^\circ$ e $143,19 \pm 2,14^\circ$, como a diferença é muito pequena – em torno de 2° – não se pode concluir nenhuma influência da incorporação do Ibuprofeno na molhabilidade das membranas. Essa característica superhidrofóbica das membranas de PLGA e PLGA_IBU pode ter sido dependente da estrutura/rugosidade da membrana e não apenas da composição da superfície.

Por outro lado, os resultados de molhabilidade se mostraram diferenciados, tendendo a um comportamento hidrofílico com a adição do PEO ao PLGA. A única amostra que contém o polímero hidrofílico (PEO) que apresentou comportamento hidrofóbico foi a membrana de PLGA/PEO(30:70) com um leve decaimento no ângulo de contato de $\sim 24^\circ$, resultando em $119,24 \pm 3,73^\circ$. Cabe destacar que, dentre as formulações é a que contém maior fração mássica de PEO, e assim, esperava-se um comportamento mais hidrofílico desta amostra. Todavia, como dito anteriormente a estrutura e rugosidade da membrana pode ter influenciado neste resultado, como sugestão de trabalhos futuros, citaremos refazer a análise para esta amostra. De todo modo, as demais membranas PLGA/PEO(30:70)_IBU, PLGA/PEO(50:50) e PLGA/PEO(70:30), ambas com e sem IBU, comportaram-se de forma hidrofílica, com ângulo de contato inferior à 90° . Em termos de adesão, quanto menor o ângulo de contato, maior a afinidade adesiva (SÁ, 2022).

Figura 25 Imagens tiradas pelo Goniômetro na análise de ângulo de contato com as respectivas medidas de ângulo obtidas pelo software *ImageJ*.

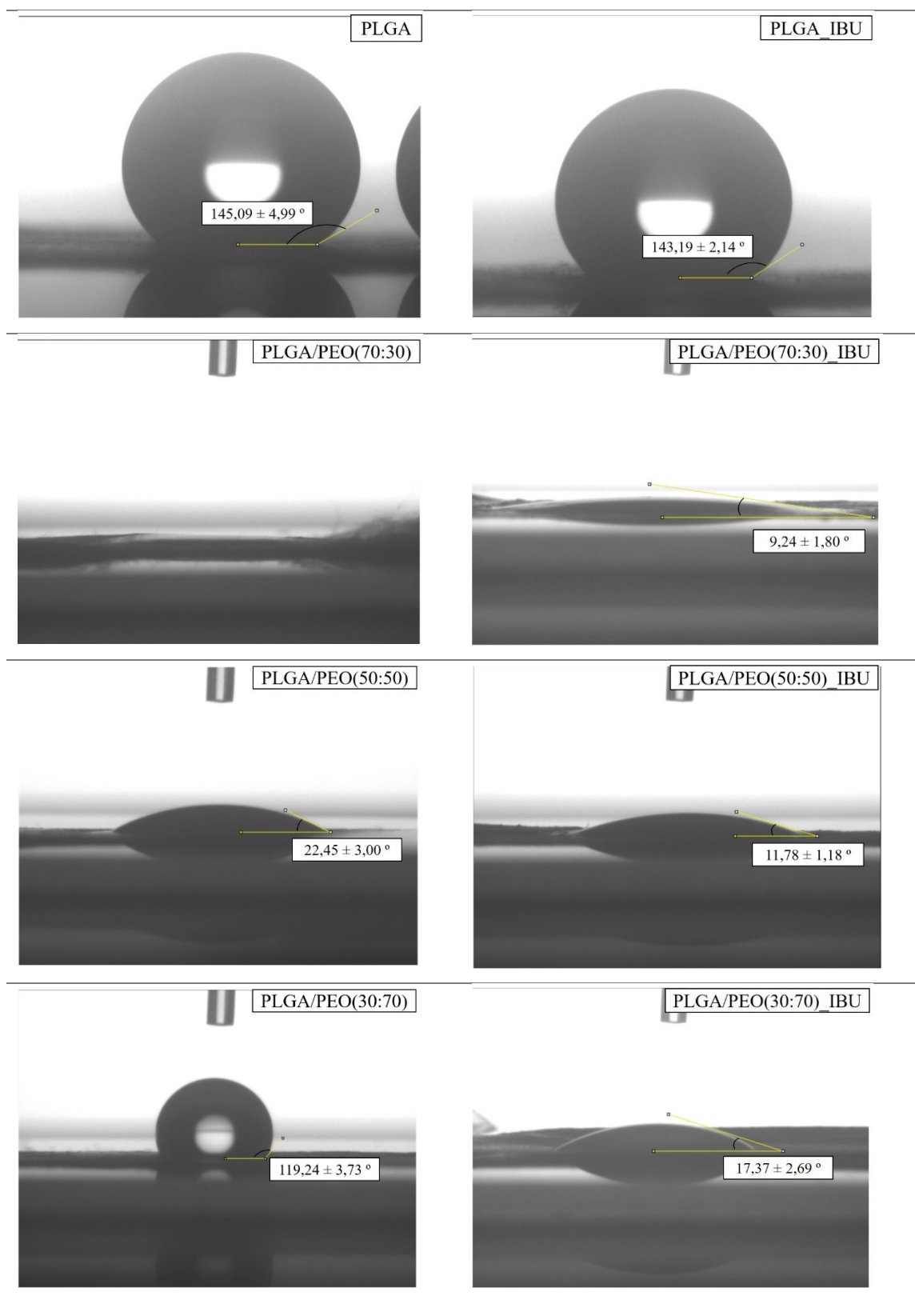
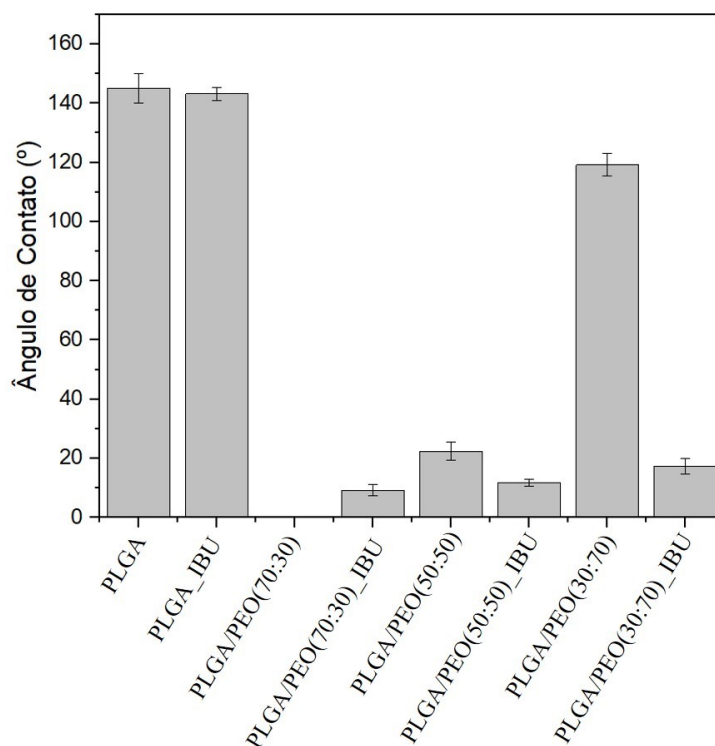


Figura 26 Ângulo de Contato das membranas eletrofiadas.

4.4 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER

A **Figura 27** apresenta os espectros de FTIR das membranas eletrofiadas de PEO, PLGA e PLGA/PEO com e sem IBU, em uma faixa de 4000 à 500 cm^{-1} . Todas as bandas identificadas foram nomeadas e atribuídas de acordo com os dados da **Tabela 8**. Para o PLGA foram identificadas bandas de absorção relacionadas aos grupos carbonila, ésteres e metilas. O PEO apresenta bandas dos grupos metila. Os espectros das amostras de PLGA/PEO com proporções 70:30, 50:50 e 30:70, apresentaram os picos de absorção característicos de ambos componentes. A presença da fase cristalina do PEO é confirmada pelo pico triplo de C-O-C de vibração de alongamento em 1144, 1100 e 1060 cm^{-1} , com o maior pico de absorção em 1100 cm^{-1} (ALUIGI et al., 2007). Não foi possível observar nenhum pico específico do IBU, provavelmente pelo fato de ter ocorrido sobreposição com o pico de 1750 cm^{-1} do PLGA. O espectro da membrana eletrofiada de PLGA_IBU apresenta bandas similares ao de PLGA puro, com desconsiderável deslocamento nos picos em 1380 e 868 cm^{-1} . Por esse motivo, pode-se inferir que as partículas de IBU não interagiram quimicamente com a matriz polimérica.

Figura 27 Espectro de FTIR das membranas eletrofiadas de PEO, PLGA e PLGA contendo 5 %m de IBU, bem como PLGA/PEO e PLGA/PEO contendo 5 %m de IBU com diferentes frações mássicas de PLGA/PEO (30:70, 50:50 e 70:30).

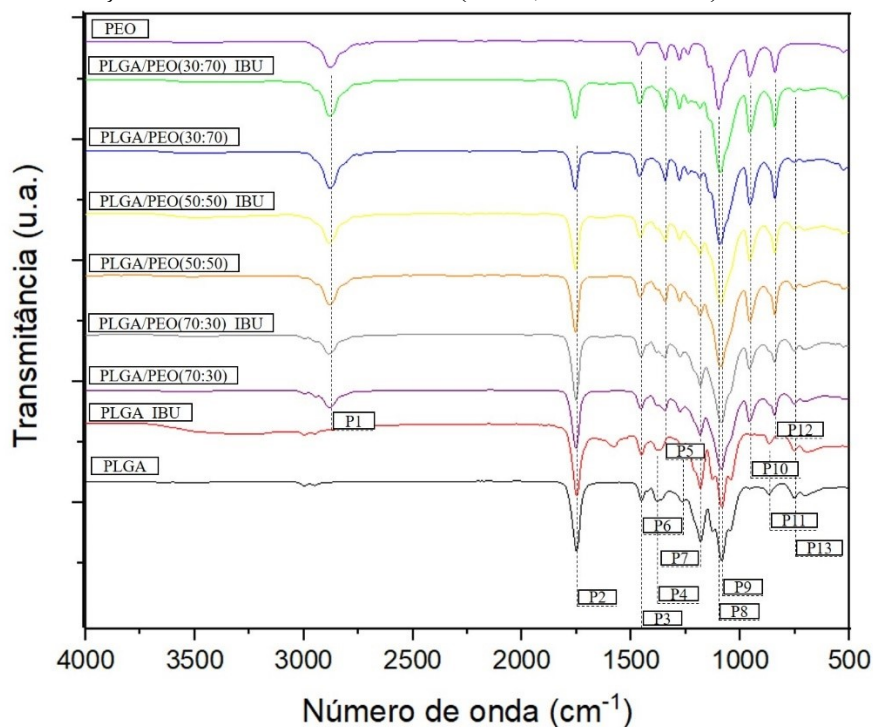


Tabela 7 Bandas de absorção do infravermelho observadas nos Espectro de FTIR.

| Picos | Bandas de absorção (cm ⁻¹) | Atribuições |
|-------|--|--|
| P1 | 2886 | Estiramento assimétrico C-H |
| P2 | 1750 | Estiramento C=O do COO |
| P3 | 1452 | Deformação δ CH ₃ e CH ₂ |
| P4 | 1380 | Deformação CH ₃ e CH |
| P5 | 1344 | Vibrações CH ₂ |
| P6 | 1268 | Deformação simétrica angular CH ₃ e CH ₂ |
| P7 | 1182 | Deformação C-O do COO |
| P8 | 1100 | Vibração de alongamento C-O-C |
| P9 | 1086 | Estiramento C-O do CH-O e CH ₂ -O |
| P10 | 958 | Vibração C-O |
| P11 | 868 | Estiramento C-COO e vibração P-O-H no grupo HPO ₄ ⁻² |
| P12 | 842 | Conformação helicoidal |
| P13 | 752 | Deformação CH |

4.5 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL

A **Figura 28** apresenta os termogramas de primeiro aquecimento do DSC das membranas eletrofiadas de PLGA e PLGA contendo 5 %m de IBU, bem como PLGA/PEO e PLGA/PEO contendo 5 %m de IBU com diferentes frações mássicas de PLGA/PEO (70:30, 50:50 e 30:70). A membrana de PLGA puro exhibe a temperatura de transição vítrea (T_g) em 58 °C, a qual varia entre 45,1 à 51, 14 °C nas amostras de PLGA_IBU, PLGA/PEO e PLGA/PEO_IBU. Foi observado um pico exotérmico em 97,6 e 79,6 °C para as membranas de PLGA e PLGA_IBU, respectivamente, referente a temperatura de cristalização do polímero (T_c) durante o aquecimento. A presença deste pico de cristalização é decorrente da inabilidade de formação total da fase cristalina durante o processo de eletrofiação. Apesar do estiramento do jato polimérico na eletrofiação, a formação dos domínios cristalinos foi reestabelecida e finalizada durante o aquecimento realizado no ensaio de DSC. O pico endotérmico durante a fase de aquecimento está centrado em 159,6 °C na membrana de PLGA puro, relativo à fusão da fase cristalina do PLGA. Após a incorporação do fármaco analgésico, a temperatura de fusão (T_f) reduziu de 159,6 para 143,15 °C. Sendo assim, pode-se observar que a adição de IBU produz uma leve alteração na etapa de fusão do material, tornando-o mais susceptível a fundir, uma vez que menos energia é necessária para realizar esta transição de fase do material. Com a incorporação do IBU, a T_g do PLGA reduziu 10,75 °C, passando de 58 para 47,25 °C, mostrando mais uma vez a influência na redução de energia necessária para uma transição do estado vítreo para o estado maleável.

Com a adição do polímero hidrofílico (PEO), o pico endotérmico relativo à fusão da fase cristalina, apresenta-se próximo ao encontrado para o PLGA puro, com resultados entre 158 à 160,55 °C. É perceptível que, conforme aumenta-se a fração do PEO, o pico de fusão do polímero hidrofílico (~70 °C) torna-se mais evidente e o de fusão do polímero hidrofóbico (~160 °C) diminui consideravelmente. Para os resultados obtidos relacionados à transição vítrea (T_g) destas blendas, pode-se observar que houve sobreposição da T_g do PLGA com a T_f do PEO.

Os valores da Temperatura de cristalização (T_c) foram encontrados a partir das curvas de resfriamento no gráfico da **Figura 29**. Percebe-se que a adição do PEO fez com que a cristalização da matriz ocorresse em temperaturas mais baixas, enquanto que a incorporação do IBU à blenda, aumentou a temperatura de cristalização, exceto para a amostra de PLGA puro, que com a incorporação do fármaco, tornou a T_c mais baixa.

Como dito anteriormente, o fármaco analgésico quando incorporado a matriz de PLGA, possivelmente influencia na reorganização das cadeias poliméricas.

No segundo aquecimento, observa-se um pico endotérmico mais pronunciado correspondente à T_f do PEO, próximo à T_g do PLGA, este pico sofre um leve deslocamento para maiores temperaturas a medida que a concentração de PEO na matriz de PLGA é aumentada, com valores de 61,06; 64,86 e 67,00 °C para as amostras de PLGA/PEO(70:30), PLGA/PEO(50:50) e PLGA/PEO(30:70), respectivamente. Estes valores estão mais próximos ao estabelecido pela literatura quando comparados com os valores encontrados nas curvas de primeiro aquecimento, foram eles: 59,83; 63,97 e 65,31 °C para as amostras de PLGA/PEO(70:30), PLGA/PEO(50:50) e PLGA/PEO(30:70), respectivamente. Isto pode ser um resultado da reorganização dos componentes poliméricos, devido a mudança no histórico térmico provocado pelo resfriamento e sucessivo reaquecimento.

Como apresentado na **Tabela 9**, e de acordo com os dados coletados pelo gráfico da **Figura 30**, do segundo aquecimento de DSC, a entalpia de fusão (ΔH_f) da membrana de PLGA puro foi de 3,38 J.g⁻¹, com a incorporação do fármaco analgésico esta entalpia aumentou para 11,72 J.g⁻¹. Os resultados sugerem que a incorporação do IBU pode ter influenciado a organização das cadeias poliméricas de PLGA, aumentando o grau de cristalinidade de 3,57 para 12,58 %. Da mesma maneira, com a adição do PEO os resultados de ΔH_f tornaram-se superiores em comparação ao PLGA puro. Pode-se inferir destes resultados, que o Ibuprofeno atua como agente nucleante na matriz de PLGA, já o PEO apresentou um grau de miscibilidade com o PLGA, o que explica a variação na T_f do PEO e na T_g do PLGA. De fato, como analisado pela **Tabela 9**, o grau de cristalização de todas as amostras mostrou-se superior em relação a membrana de PLGA puro, concluindo um aumento em suas regiões cristalinas com a incorporação do fármaco e adição do polímero hidrofílico. O grau de cristalinidade (X_c) foi calculado com base na **Equação 3**, onde o ΔH_f corresponde a entalpia de fusão encontrada pro PLGA, o ΔH_f^0 à entalpia padrão de fusão pro PLGA teoricamente 100 % cristalino e a %m à fração mássica de PLGA presente na amostra definida.

No **Apêndice A**, estão apresentados os gráficos com os resultados individuais dos experimentos de calorimetria exploratória diferencial para cada uma das amostras ensaiadas exceto à amostra PLGA/PEO(30:70)_IBU.

Figura 28 Curvas do primeiro aquecimento de DSC das membranas eletrofiadas de PLGA e PLGA contendo 5 %m de IBU, bem como PLGA/PEO e PLGA/PEO contendo 5 %m de IBU com diferentes frações mássicas de PLGA/PEO (70:30, 50:50 e 30:70).

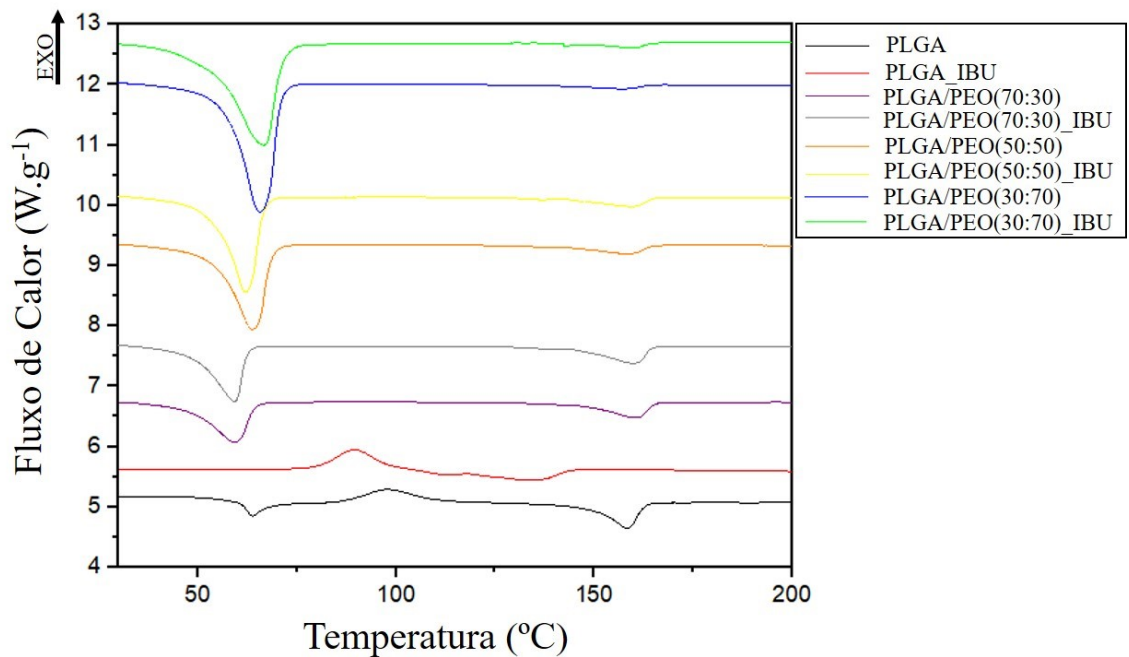


Figura 29 Curvas do resfriamento de DSC das membranas eletrofiadas de PLGA e PLGA contendo 5 %m de IBU, bem como PLGA/PEO e PLGA/PEO contendo 5 %m de IBU com diferentes frações mássicas de PLGA/PEO (70:30, 50:50 e 30:70).

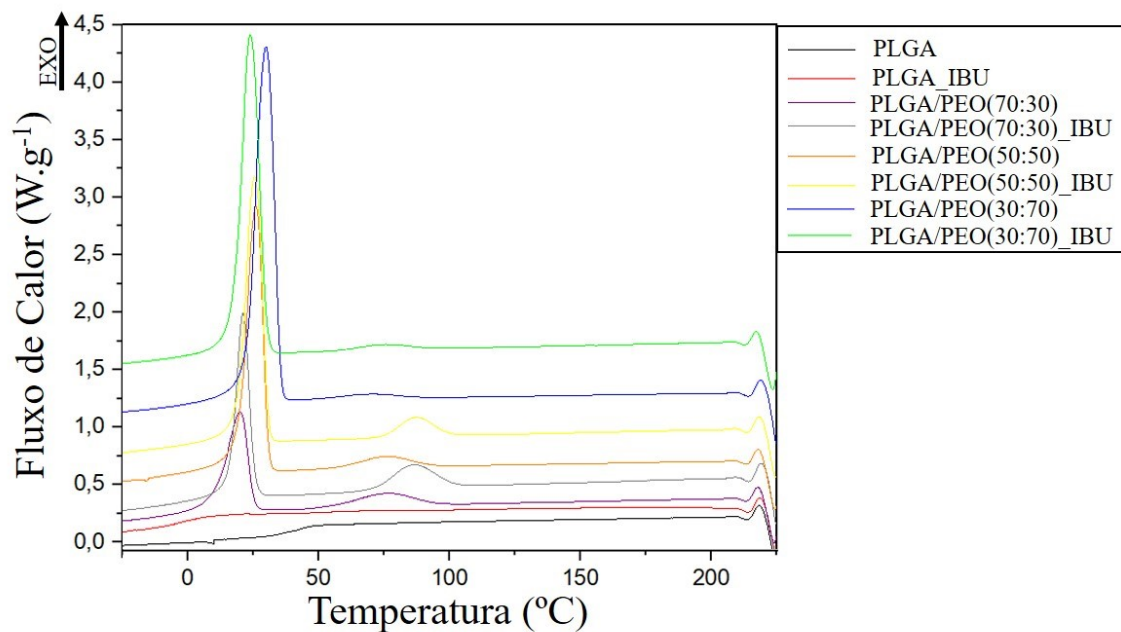


Figura 30 Curvas do segundo aquecimento de DSC das membranas eletrofiadas de PLGA e PLGA contendo 5 %m de IBU, bem como PLGA/PEO e PLGA/PEO contendo 5 %m de IBU com diferentes frações mássicas de PLGA/PEO (70:30, 50:50 e 30:70).

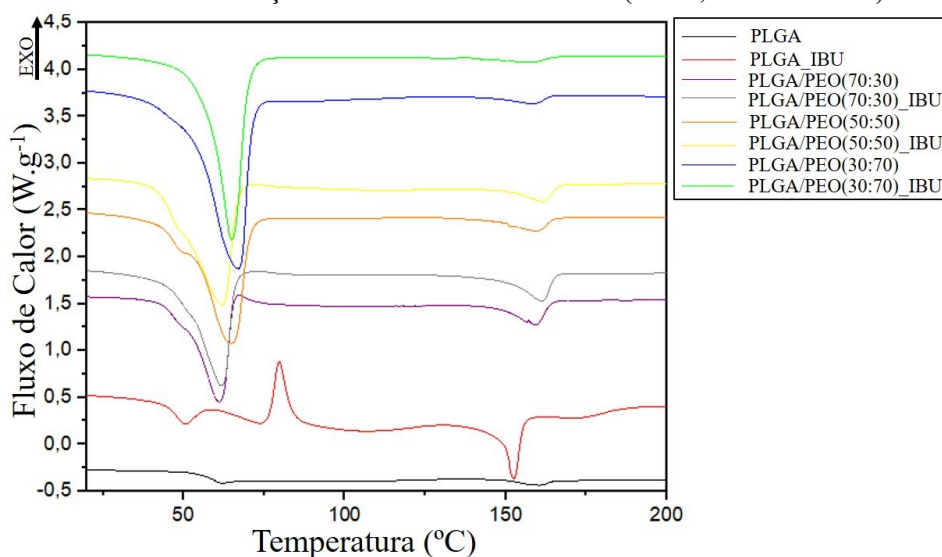


Tabela 8 Resultados extraídos do segundo aquecimento de DSC das membranas de PLGA e PLGA contendo 5 %m de IBU, bem como PLGA/PEO e PLGA/PEO contendo 5 %m de IBU com diferentes frações mássicas de PLGA/PEO (30:70, 50:50 e 70:30).

| Membrana | T_g (°C) | T_c (°C) | T_c (°C) | ΔH_c | T_f (°C) | T_f (°C) | ΔH_f | X_c (%) |
|---------------------|------------|------------|------------|----------------------|------------|------------|----------------------|-----------|
| | [PLGA] | [PEO] | [PLGA] | (J.g ⁻¹) | [PEO] | [PLGA] | (J.g ⁻¹) | [PLGA] |
| PLGA | 58 | - | 98 | 19,36 | - | 160 | 3,38 | 3,57 |
| PLGA_IBU | 47 | - | 85 | 27,04 | - | 143 | 11,72 | 12,38 |
| PLGA/PEO(70:30) | 51 | 36 | 81 | 10,56 | 61 | 160 | 17,63 | 26,59 |
| PLGA/PEO(70:30)_IBU | 51 | 37 | 89 | 18,25 | 62 | 161 | 18,80 | 28,36 |
| PLGA/PEO(50:50) | 45 | 41 | 80 | 8,92 | 65 | 159 | 9,61 | 20,29 |
| PLGA/PEO(50:50)_IBU | 50 | 41 | 90 | 12,01 | 62 | 160 | 11,11 | 23,46 |
| PLGA/PEO(30:70) | 50 | 44 | 76 | - | 67 | 158 | 5,18 | 18,23 |
| PLGA/PEO(30:70)_IBU | 51 | 39 | 81 | - | 65 | 158 | 3,16 | 11,12 |

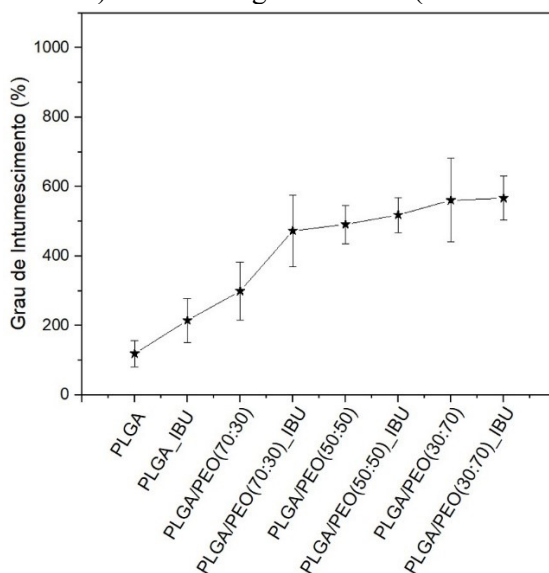
4.6 ENSAIO DE INTUMESCIMENTO

A **Figura 31** apresenta os dados percentuais de intumescimento para as membranas de PLGA e PLGA contendo 5 %m de IBU, bem como PLGA/PEO e PLGA/PEO contendo 5 %m de IBU com diferentes frações mássicas de PLGA e PEO (70:30, 50:50 e 30:70) em tempo de 30 s. As medidas foram realizadas com três amostras de cada formulação, e os percentuais foram tirados a partir da média e desvio padrão entre as três medidas.

Como pode ser observado pelo gráfico, houve um aumento significativo de intumescimento percentual a medida que a fração mássica do poli (óxido de etileno) (PEO) fora adicionado, isso deve-se ao fato do polímero possuir propriedades hidrofílicas que sustentam uma absorção de umidade maior em relação ao poli ácido láctico-co-ácido glicólico (PLGA). Foi percebido também uma leve influencia do fármaco de Ibuprofeno (IBU) no intumescimento das amostras, aumentando o percentual com a adição do analgésico.

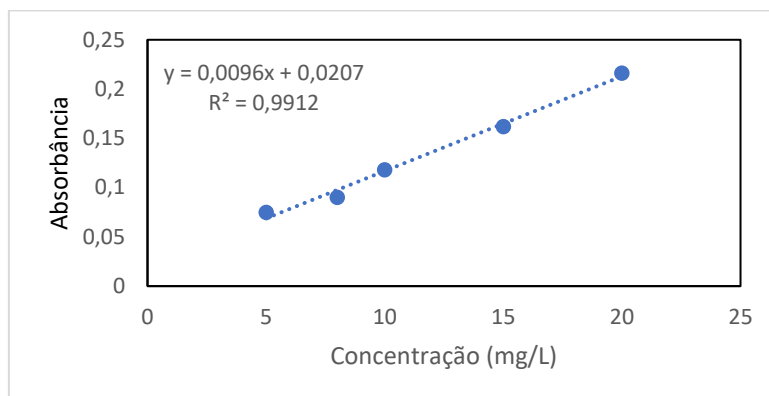
A amostra que apresentou maior percentual de intumescimento foi a de PLGA/PEO(30:70)_IBU, com 567 ± 64 %, logo a frente da membrana de PLGA/PEO(70:30) com 561 ± 120 %, como esperado teoricamente, uma vez que o percentual do polímero hidrofílico desta blenda é maior.

Figura 31 Intumescimento das membranas de PLGA e PLGA contendo 5 %m de IBU, bem como PLGA/PEO e PLGA/PEO contendo 5 %m de IBU com diferentes frações mássicas de PLGA/PEO (70:30, 50:50 e 30:70) utilizando água destilada (Vol = 5 mL) com tempo de 30 s.



4.7 CINÉTICA DE LIBERAÇÃO

A adição de fármaco às nanofibras pode ser uma alternativa às constantes trocas de curativos/coberturas realizados ao longo da cicatrização de uma ferida, portanto, é necessário conhecer a cinética de liberação do fármaco no meio fisiológico. A curva de calibração do ensaio está apresentada na **Figura 32**. Com o ajuste linear da reta gerada, que foi de boa qualidade pelo valor do coeficiente de determinação (R^2), é possível calcular a concentração de fármaco.

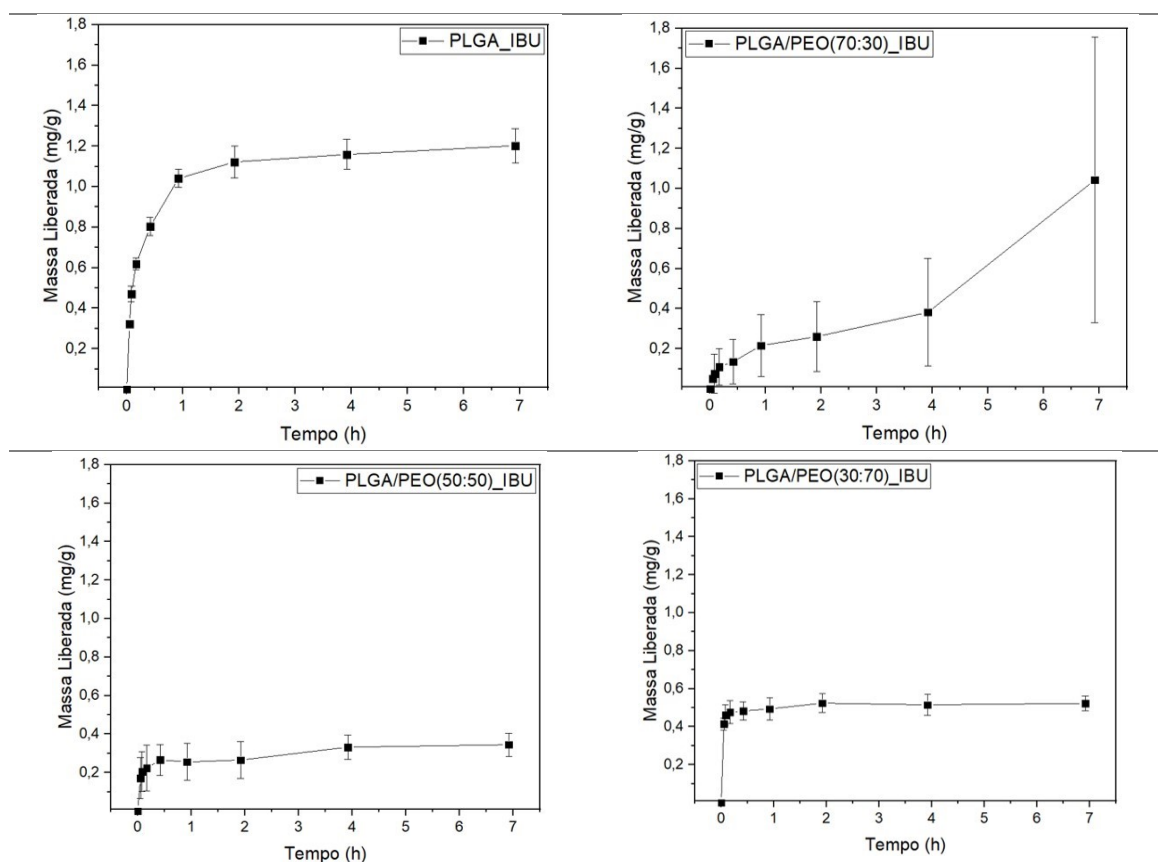
Figura 32 Curva de calibração para o Ibuprofeno (IBU).

Os resultados foram discutidos com base nas primeiras 8 horas de liberação do fármaco. A **Figura 33** mostra o comparativo obtido para a média da massa de IBU liberado (mg) por massa das coberturas (g) ao longo do tempo (h) das replicatas, juntamente com seus respectivos desvios padrões. Pelo gráfico do PLGA_IBU é possível discernir que a amostra apresentou uma liberação inicial rápida e a partir da segunda hora o liberação mássica começou a se estabilizar ao longo do período, chegando a um valor de $1,2022 \pm 0,0842 \text{ mg.g}^{-1}$ em 7 h de liberação. Ao contrário, as seguintes amostras PLGA/PEO(70:30)_IBU, PLGA/PEO(50:50)_IBU e PLGA/PEO(30:70)_IBU apresentaram um perfil diferente de liberação. As nanofibras de PLGA/PEO(70:30)_IBU mostraram uma liberação inicial relativamente baixa com maior predominância de liberação depois das primeiras 2 horas e seu valor mássimo em mg.g^{-1} foi de $1,0425 \pm 0,7119$. Enquanto que as amostras de PLGA/PEO(50:50)_IBU e PLGA/PEO(30:70)_IBU tiveram maior estabilidade ao longo de todo o perfil de cinética, ou seja, liberaram praticamente toda a fração mássica de IBU já nas primeiras horas, com um leve crescimento a medida que o tempo fora passando, numericamente essas amostras apresentaram liberação mássima de $0,3446 \pm 0,0596 \text{ mg.g}^{-1}$ e $0,5230 \pm 0,0380 \text{ mg.g}^{-1}$.

Apesar de o comportamento esperado para todas as amostras ser de acordo com o perfil das nanofibras de PLGA_IBU, o resultado pode ser explicado pela presença de PEO na estrutura da blenda formada. Uma vez que o PEO é um polímero hidrofílico o mesmo pode ter sido parcialmente dissolvido pela solução fisiológica e consequentemente o analgésico liberado quase que completamente nos primeiros momentos da análise. A conclusão pode ser reforçada pelo perfil apresentado com PLGA/PEO(70:30)_IBU, por ter a menor fração mássica do polímero hidrofílico, o mesmo levou um tempo maior para sofrer influência da solução fisiológico, e quando assim o ocorreu, liberou de forma rápida o fármaco de IBU.

O cálculo da difusividade não foi possível de ser realizado, pois o ensaio não chegou ao equilíbrio no período avaliado. Porém, o estudo de HRYNYK et al., 2012 mostra que a cinética de liberação de insulina passou a ser constante a partir de 14 dias para as amostras com diferentes concentrações e massa molares de PEG para esponjas, durando por até 21 dias. Ainda, um estudo em fibras mostra que com concentração de 10% de CaCl_2 , cerca de 66% do fármaco foi liberado em cerca de 36 h, fato este que pode demonstrar que é esperado uma alta taxa de liberação de fármaco inicialmente e que para se atingir a estabilização são necessários alguns dias de estudo. De modo geral para a aplicação em cobertura epidérmica, é desejável que a liberação do analgésico seja lenta, tal que mantenha a atividade durante mais tempo, evitando a troca de curativos durante o tratamento (TREVISOL, 2018). Idealmente a cobertura deve degradar-se na ferida formando uma rede que auxilie a proliferação e diferenciação da matriz extra-celular, de forma que a medida que as nanofibras degradam-se a matriz extra-celular se regenere.

Figura 33 Cinética de liberação do fármaco analgésico de IBU para as amostras de PLGA contendo 5 %m de IBU, bem como PLGA/PEO contendo 5 %m de IBU com diferentes frações mássicas de PLGA/PEO (70:30, 50:50 e 30:70).



5. CONCLUSÃO

A partir do estudo realizado nessa dissertação, foi possível concluir que a microestrutura das membranas de PLGA, PLGA_IBU, PLGA/PEO e PLGA/PEO_IBU apresentaram fibras livres de defeitos do tipo beads, com distribuição aleatória, uniformes, formando a rede tridimensional de elevada porosidade.

A microestrutura das fibras eletrofiadas de PLGA apresentaram-se de maneira similar as fibras de PLGA/PEO nas três diferentes frações mássicas avaliadas (70:30, 50:50 e 30:70), todavia, um aumento na distribuição dos diâmetros das fibras foi observado com os histogramas. Com a incorporação do fármaco analgésico, ficou evidente que houve encausulamento de partículas no interior das fibras, devido ao aumento no diâmetro médio das mesmas, juntamente com, aglomerados de partículas que foram observados no exterior das fibras.

A partir das análises de área superficial pelo método BET e porosidade pela análise através do software *ImageJ*, foi possível observar uma redução abrupta na área de superfície, com a formação da blenda, fato este que pode ter ocorrido devido a fusão do PEO durante a análise, considerando que a mesma é realizada próxima a temperatura de fusão do PEO. Foi possível o desenvolvimento de membranas com porosidade percentual aceitáveis para a aplicação proposta, uma vez que tiveram resultados entre 60 e 80 %, obtendo então a capacidade de viabilizar a respiração celular e conseqüente troca de gases e de nutrientes.

A adição do polímero hidrofílico de PEO, alterou o comportamento hidrofóbico do PLGA, tornando a blenda mais hidrofílica, questão essa observada através do ensaio de ângulo de contato. Todas as amostras com PEO, obtiveram resultados de ângulo menores que 90 °, esperado para materiais hidrofílicos, exceto a amostra de PLGA/PEO(30:70), que pode ter sido mais influenciada pela qualidade e rugosidade da superfície.

Através da análise de infravermelho, foi possível verificar as bandas de absorção dos polímeros que constituem a blenda polimérica, incorporados nas formulações propostas, evidenciando a presença dos grupos funcionais de carbonila, ésteres e metilas do PLGA, bem como os grupos de metila do PEO.

Pela calorimetria exploratória diferencial, verificou-se a influência dos compostos adicionados nas temperaturas de transição vítrea (T_g) e fusão (T_f) do PLGA. A T_g do PLGA sofreu uma leve redução com a presença do PEO, e teve seu pico sobreposto ao pico de T_f do polímero hidrofílico, que pode ter influenciado na variação dos valores.

Com a incorporação do fármaco, houve uma tendência à redução da T_g do polímero matriz, mostrando uma influência na redução de energia necessária para a transição de fase. O pico de T_f do PLGA ficou cada vez menos pronunciado a medida que a concentração mássica de PEO foi acrescentada, de toda forma ele se manteve próximo aos 160 °C em grande parte das análises. Adicionalmente, o grau de cristalinidade do PLGA foi influenciado pela incorporação do fármaco e do PEO, mostrando uma tendência ao aumento da porcentagem cristalina com a adição de ambos compostos, com maior ênfase para o PEO. Conclui-se então que o Ibuprofeno atua como agente nucleante na matriz de PLGA, já o PEO apresentou um grau de miscibilidade com o PLGA, o que explica a variação na T_f do PEO e na T_g do PLGA.

Pelo ensaio de intumescimento foi constatado que a adição do IBU pode ocasionar um aumento percentual no intumescimento das amostras, em contra partida, a formação da blenda com a adição de PEO, não apresentou aumento significativo no intumescimento, ao contrário do que se esperava de acordo com a literatura.

Dentro desse contexto, a partir dos resultados apresentados conclui-se que foi possível desenvolver membranas eletrofiadas de PLGA/PEO_IBU com microestrutura, e propriedades físico-químicas apropriadas para serem utilizadas como curativos analgésicos para o tratamento de feridas ocasionadas pelas úlceras arteriais. Dentre as composições avaliadas, a membrana de PLGA/PEO(50:50)_IBU com diâmetro médio das fibras em 621 ± 133 nm, porosidade em 67,88 %, ângulo de contato de $11,78 \pm 1,18$ °, T_g e T_f de 50 °C e 160 °C, percentual de intumescimento em 519 ± 50 para 30 segundos e cinética de liberação praticamente estável ao longo do tempo, exibiu propriedades mais satisfatórias para serem utilizadas na aplicação proposta.

5.1 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

- Otimizar a dispersão de IBU nas nanofibras;
- Realizar o ensaio de FTIR para verificar a curva de IBU puro e analisar quais suas bandas de absorção;
- Ensaiai o percentual de intumescimento para os tempos de 60 e 90 segundos;
- Realizar a degradação *in vitro* com no mínimo 4 meses, para verificar o tempo de meia vida e a influência do IBU no pH do meio;
- Caracterizar o polímero por reometria (massa molar) e acompanhar a redução da massa molar com o teste de degradação a fim de ter um curativo atuando como *scaffold* para crescimento da matriz extra-celular nas feridas;
- Avaliar as propriedades mecânicas das nanofibras eletrofiadas a fim de verificar seu comportando para atuar como *scaffolds* de sustentação celular.
- Realizar um estudo de membranas eletrofiadas coaxialmente para verificar os efeitos na molhabilidade e liberação do fármaco;
- Efetuar estudo de permeabilidade ao vapor d'água para verificar a capacidade de permeabilidade das formulações produzidas neste trabalho;
- Realizar um estudo de membrana bicamada para observar efeitos de adesão celular e permeabilidade ao vapor d'água.
- Avaliar o método mais eficaz para esterilização do curativo.

6. REFERÊNCIAS

ABRIGO, M.; MCARTHUR, S. L.; KINGSHOTT, P. Electrospun Nanofibers as Dressings for Chronic Wound Care: Advances, Challenges, and Future Prospects.

Macromolecular Bioscience, v. 14, n. 6, p. 772–792, jun. 2014. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/mabi.201300561>>.

ALUIGI, A. et al. Electrospinning of keratin/poly(ethylene oxide)blend nanofibers.

Journal of Applied Polymer Science, v. 104, n. 2, p. 863–870, 15 abr. 2007.

Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/app.25623>>.

AMBEKAR, R. S.; KANDASUBRAMANIAN, B. Advancements in nanofibers for wound dressing: A review. **European Polymer Journal**, v. 117, n. April, p. 304–336, 2019.

AMIRI, N. et al. Teicoplanin-loaded chitosan-PEO nanofibers for local antibiotic delivery and wound healing. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 162, p. 645–656, 2020.

ARDESHIRZADEH, B. et al. Controlled release of doxorubicin from electrospun PEO/chitosan/graphene oxide nanocomposite nanofibrous scaffolds. **Materials Science and Engineering C**, v. 48, p. 384–390, 2015. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2014.12.039>>.

ASMATULU, R.; S. KHAN, W. **Synthesis and Applications of Electrospun Nanofibers**. [s.l: s.n.]

BACHS-HERRERA, A. et al. Melt Electrospinning of Polymers: Blends, Nanocomposites, Additives and Applications. **Applied Sciences**, v. 11, n. 4, p. 1808, 18 fev. 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2076-3417/11/4/1808>>.

BAE, S. et al. Heparin-Eluting Electrospun Nanofiber Yarns for Antithrombotic Vascular Sutures. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 10, n. 10, p. 8426–8435, 14 mar. 2018. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsami.7b14888>>.

BAHRAMI, S. et al. Electroconductive polyurethane/graphene nanocomposite for biomedical applications. **Composites Part B: Engineering**, v. 168, n. October 2018, p. 421–431, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2019.03.044>>.

BARANOSKI, S. Choosing a wound dressing, part 1. 2008.

BASHUR, C. A.; DAHLGREN, L. A.; GOLDSTEIN, A. S. Effect of fiber diameter and orientation on fibroblast morphology and proliferation on electrospun poly(d,l-lactic-co-glycolic acid) meshes. **Biomaterials**, v. 27, n. 33, p. 5681–5688, 2006.

BEDIN, L. F. et al. Estratégias de promoção da autoestima, autonomia e autocuidado das pessoas com feridas crônicas. **Revista Gaúcha De Enfermagem**, v. 35, n. 3, p. 61–67, 2014. Disponível em: <www.scielo.br/rgenf%5Cnwww.scielo.br/rgenf>.

BERA, B. Literature Review on Electrospinning Process (A Fascinating Fiber Fabrication Technique). n. 8, p. 972–984, 2016.

BIANCHERA, A. et al. The Place of Biomaterials in Wound Healing. **Therapeutic Dressings and Wound Healing Applications**, p. 337–366, 2020.

BOATENG, J. S. et al. Wound Healing Dressings and Drug Delivery Systems: A Review. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, n. 8, p. 2892–2923, ago. 2008a.

BOATENG, J. S. et al. Wound Healing Dressings and Drug Delivery Systems: A Review. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, n. 8, p. 2892–2923, ago. 2008b. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022354916326521>>.

BOGNTIZKI, M. et al. Preparation of Fibers with nanoscaled morphologies - ES of Polymer Blends (PLA).pdf. **Polymer Engineering and Science**, v. 41, n. 6, p. 982–989, 2001.

BRODERICK, C.; PAGNAMENTA, F.; FORSTER, R. Dressings and topical agents for arterial leg ulcers. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2020, n. 1, 2020.

BUI, H. T. et al. Fabrication and characterization of electrospun curcumin-loaded polycaprolactone-polyethylene glycol nanofibers for enhanced wound healing. **Macromolecular Research**, v. 22, n. 12, p. 1288–1296, 2014.

CASEY, G. Causes and management of leg and foot ulcers. **Nursing Standard**, v. 18, n. 45, p. 57–64, 21 jul. 2004. Disponível em: <<http://rcnpublishing.com/doi/abs/10.7748/ns2004.07.18.45.57.c3653>>.

CASTRO, V. O. **MEMBRANAS ELETROFIADAS DE POLI (L - ÁCIDO LÁCTICO-CO-ÁCIDO GLICÓLICO) / β - FOSFATO TRICÁLCICO PARA APLICAÇÃO EM REGENERAÇÃO ÓSSEA GUIADA**. 2018. UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM

CIÊNCIA E ENGENHARIA DE MATERIAIS, 2018. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1016/j.eswa.2014.06.009>><http://dx.doi.org/10.1016/j.procs.2010.12.169>><http://dx.doi.org/10.1016/j.sbspro.2015.01.1176>><http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.683.7048&rep=rep1&type=pdf>><https://doi.org/10.1016/>>.

CASTRO, V. O. Estudo dirigido : Conduítes poliméricos para aplicação em regeneração de nervos periféricos Florianópolis. 2019.

CASTRO, V. O. et al. Electrospun fibrous membranes of poly (lactic-co-glycolic acid) with β -tricalcium phosphate for guided bone regeneration application. **Polymer Testing**, v. 86, n. January, 2020.

CASTRO, V. O.; MERLINI, C. Aligned electrospun nerve conduits with electrical activity as a strategy for peripheral nerve regeneration. **Artificial Organs**, v. 45, n. 8, p. 813–818, ago. 2021. Disponível em:

<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aor.13942>>.

CHANDA, A. et al. Electrospun chitosan/polycaprolactone-hyaluronic acid bilayered scaffold for potential wound healing applications. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 116, n. 2017, p. 774–785, 2018. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.05.099>>.

CHARERNSRIWILAIWAT, N. et al. Electrospun chitosan / polyvinyl alcohol nanofibre mats for wound healing. n. 6, p. 215–222, 2012.

CHEN, G. et al. Preparation, characterization, and application of PEO/HA core shell nanofibers based on electric field induced phase separation during electrospinning.

Polymer, v. 83, p. 12–19, 2016. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1016/j.polymer.2015.12.002>>.

CHEN, S. et al. Recent advances in electrospun nanofibers for wound healing.

Nanomedicine, v. 12, n. 11, p. 1335–1352, 2017.

CHEN, Y. P. et al. Determination of electrospinning parameters' strength in Poly(D,L)-lactide-co-glycolide micro/nanofiber diameter tailoring. **Journal of Nanomaterials**, v. 2019, 2019.

CLOSS, S. J.; NELSON, E. A.; BRIGGS, M. Can venous and arterial leg ulcers be

differentiated by the characteristics of the pain they produce? **Journal of Clinical Nursing**, v. 17, n. 5, p. 637–645, 2008.

COŞKUN, G. et al. Histological evaluation of wound healing performance of electrospun poly(vinyl alcohol)/sodium alginate as wound dressing in vivo. **Bio-Medical Materials and Engineering**, v. 24, n. 2, p. 1527–1536, 2014.

CRUZ, M. C. P. **NFLUÊNCIA DO POLI (ETILENO GLICOL) (PEG) NO OXITETRACICLINA NO SISTEMA ALGINATO / QUITOSANA : MODELAMENTO " IN VITRO " DA LIBERAÇÃO ORAL "** Maria Clara Pinto Cruz. 2004. 2004.

CUI, C. et al. Electrospun chitosan nanofibers for wound healing application. **Engineered Regeneration**, v. 2, n. June, p. 82–90, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.engreg.2021.08.001>>.

DABNEY, S. E. **The use of electrospinning technology to produce wound dressings.** 2002. University of Akron, 2002.

DHIVYA, S.; PADMA, V. V.; SANTHINI, E. Wound dressings – a review. **BioMedicine**, v. 5, n. 4, p. 22, 28 dez. 2015. Disponível em: <<http://www.globalsciencejournals.com/article/10.7603/s40681-015-0022-9>>.

DISSEMOND, J. et al. Systemic therapies for leg ulcers. **Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG**, v. 16, n. 7, p. 873–890, 2018.

DIZGE, N.; SHAULSKY, E.; KARANIKOLA, V. Electrospun cellulose nanofibers for superhydrophobic and oleophobic membranes. **Journal of Membrane Science**, v. 590, n. June, p. 117271, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.memsci.2019.117271>>.

DOMINGUES, E. A. R. et al. Pain prevalence, socio-demographic and clinical features in patients with chronic ulcers. **Journal of Tissue Viability**, v. 25, n. 3, p. 180–184, 2016.

DOS SANTOS, V. I. et al. In vitro evaluation of bilayer membranes of PLGA/hydroxyapatite/ β -tricalcium phosphate for guided bone regeneration. **Materials Science and Engineering: C**, v. 112, p. 110849, jul. 2020a. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928493119344789>>.

DOS SANTOS, V. I. et al. Influence of calcium phosphates incorporation into poly(lactic-co-glycolic acid) electrospun membranes for guided bone regeneration. **Polymer Degradation and Stability**, v. 179, p. 109253, set. 2020b. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0141391020301853>>.

DOUGHTY, D. B. Arterial Ulcers. In: **Acute and Chronic Wounds - Current Management Concepts**. 5th Editio ed. [s.l.] Elsevier Inc., 2016.

DUAN, B. et al. A nanofibrous composite membrane of PLGA-chitosan/PVA prepared by electrospinning. **European Polymer Journal**, v. 42, n. 9, p. 2013–2022, 2006.

EL-SAYED, S. et al. DSC, TGA and dielectric properties of carboxymethyl cellulose/polyvinyl alcohol blends. **Physica B: Condensed Matter**, v. 406, n. 21, p. 4068–4076, nov. 2011. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0921452611007277>>.

EVROVA, O. et al. Hybrid randomly electrospun poly(lactic-co-glycolic acid):poly(ethylene oxide) (PLGA:PEO) fibrous scaffolds enhancing myoblast differentiation and alignment. **ACS Applied Materials and Interfaces**, v. 8, n. 46, p. 31574–31586, 2016.

F.E. BAILEY, J.; KOLESKE, J. V. **POLY(ETHYLENE OXIDE)**. London: ACADEMIC PRESS, INC. (LONDON) LTD., 1976.

FADAIE, M. et al. Incorporation of nanofibrillated chitosan into electrospun PCL nanofibers makes scaffolds with enhanced mechanical and biological properties. **Carbohydrate Polymers**, v. 199, n. June, p. 628–640, 2018.

FAN, L. et al. Preparation and characterization of chitosan/gelatin/PVA hydrogel for wound dressings. **Carbohydrate Polymers**, v. 146, p. 427–434, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.03.002>>.

FANG, Y. et al. **Biodegradable core-shell electrospun nanofibers based on PLA and γ -PGA for wound healing** **European Polymer Journal**, 2019. .

FREDENBERG, S. et al. The mechanisms of drug release in poly(lactic-co-glycolic acid)-based drug delivery systems—A review. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 415, n. 1–2, p. 34–52, ago. 2011. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517311004807>>.

GAO, C. et al. Electrospun nanofibers promote wound healing: theories, techniques, and perspectives. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 9, n. 14, p. 3106–3130, 2021.

GENG, X.; KWON, O. H.; JANG, J. Electrospinning of chitosan dissolved in concentrated acetic acid solution. **Biomaterials**, v. 26, n. 27, p. 5427–5432, 2005.

GENTILE, P. et al. An Overview of Poly(lactic-co-glycolic) Acid (PLGA)-Based Biomaterials for Bone Tissue Engineering. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, n. 3, p. 3640–3659, fev. 2014a.

GENTILE, P. et al. An Overview of Poly(lactic-co-glycolic) Acid (PLGA)-Based Biomaterials for Bone Tissue Engineering. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, n. 3, p. 3640–3659, 28 fev. 2014b. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1422-0067/15/3/3640>>.

GHASEMI-MOBARAKEH, L. et al. Electrospun poly(ϵ -caprolactone)/gelatin nanofibrous scaffolds for nerve tissue engineering. **Biomaterials**, v. 29, n. 34, p. 4532–4539, 2008.

GONÇALVES, N. A. **Nanofibras De Poli (ϵ -Caprolactona) Emprego Das Aberrações E Poli (Óxido De Etileno) : Fabricação Cromossômicas Instáveis E Efeitos Radiolíticos Individual : Estudo Comparativo**. 2015. 2015.

GONZALEZ, A. C. D. O. et al. Wound healing - A literature review. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 91, n. 5, p. 614–620, 2016.

GREER, N.; FOMAN, N.; WILT, T. **Advanced Wound Care Therapies for Non-Healing Diabetic, Venous, and Arterial Ulcers: A Systematic Review November**. [s.l: s.n.]

GREY, J. E.; ENOCH, S.; HARDING, K. G. ABC of wound healing: Venous and arterial leg ulcers. **Bmj**, v. 332, n. Suppl S4, p. 0604140, 2006.

HAIDER, A.; HAIDER, S.; KANG, I. K. A comprehensive review summarizing the effect of electrospinning parameters and potential applications of nanofibers in biomedical and biotechnology. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 11, n. 8, p. 1165–1188, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.11.015>>.

HAMMOUDA, B.; HO, D. L.; KLINE, S. **Insight into clustering in poly(ethylene oxide) solutions** *Macromolecules*, 2004. .

HELFMAN, T.; OVINGTON, L.; FALANGA, V. Occlusive dressings and wound healing. **Clinics in Dermatology**, v. 12, n. 1, p. 121–127, 1994.

HEMKEMAIER, M. C. Obtenção de fibras eletrofiadas de poli(ácido láctico) com nanopartículas de óxido de zinco para uso como potencial material antiviral em máscaras faciais. p. 6, 2021.

HEYNEMAN, A. et al. A systematic review of the use of hydrocolloids in the treatment of pressure ulcers. **Journal of Clinical Nursing**, v. 17, n. 9, p. 1164–1173, 2008.

HOLANDA, B. B. D. C. **SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE LANTANÍDEOS PESADOS E ÍTRIO(III) COM O FÁRMACO IBUPROFENO NO ESTADO SÓLIDO**. 2015a. UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JÚLIO DE MESQUITA FILHO, 2015. Disponível em:
<<http://www.ti.com/lit/ds/symlink/cc2538.html>>.

HOLANDA, B. B. D. C. **SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE LANTANÍDEOS PESADOS E ÍTRIO(III) COM O FÁRMACO IBUPROFENO NO ESTADO SÓLIDO**. 2015b. UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JÚLIO DE MESQUITA FILHO, 2015.

HOMAEIGO HAR, S.; ELBAHRI, M. Nanocomposite electrospun nanofiber membranes for environmental remediation. **Materials**, v. 7, n. 2, p. 1017–1045, 2014.

HRYNYK, M. et al. Alginate-PEG sponge architecture and role in the design of insulin release dressings. **Biomacromolecules**, v. 13, n. 5, p. 1478–1485, 2012.

HU, W.; HUANG, Z. M. Biocompatibility of braided poly(L-lactic acid) nanofiber wires applied as tissue sutures. **Polymer International**, v. 59, n. 1, p. 92–99, 2010.

JAGANATHAN, S. K.; MANI, M. P. Single-stage synthesis of electrospun polyurethane scaffold impregnated with zinc nitrate nanofibers for wound healing applications. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 136, n. 3, p. 1–9, 2019.

JAIME, D. M. Desenvolvimento de membranas poliméricas eletrofiadas de poli (metilmetacrilato) e polianilina para seu uso em sensores de gás de amônia e isopropanol. p. 115, 2020.

JAIN, R. A. The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) devices. **Biomaterials**, v. 21, n. 23, p. 2475–2490, dez. 2000a. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0142961200001150>>.

JAIN, R. A. The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) devices. **Biomaterials**, v. 21, n. 23, p. 2475–2490, dez. 2000b.

JIANG, H. et al. Preparation and characterization of ibuprofen-loaded poly(lactide-co-glycolide)/poly(ethylene glycol)-g-chitosan electrospun membranes. **Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition**, v. 15, n. 3, p. 279–296, jan. 2004.

JIANG, H.; FANG, D.; HSIAO, B. Journal of Biomaterials Science , Polymer Edition Preparation and characterization of ibuprofen- loaded poly (lactide-co- glycolide)/ poly (ethylene glycol) -g-chitosan electrospun membranes. n. December, p. 37–41, 2012.

JØRGENSEN, B.; FRIIS, G. J.; GOTTRUP, F. Pain and quality of life for patients with venous leg ulcers: Proof of concept of the efficacy of Biatain®-Ibu, a new pain reducing wound dressing. **Wound Repair and Regeneration**, v. 14, n. 3, p. 233–239, 2006.

JOSEPH, B. et al. Recent advances in electrospun polycaprolactone based scaffolds for wound healing and skin bioengineering applications. **Materials Today Communications**, v. 19, n. February, p. 319–335, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2019.02.009>>.

KAKKAR, P. et al. Development of keratin–chitosan–gelatin composite scaffold for soft tissue engineering. **Materials Science and Engineering: C**, v. 45, p. 343–347, dez. 2014. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928493114005918>>.

KARAMI, Z. et al. Preparation and performance evaluations of electrospun poly(ϵ -caprolactone), poly(lactic acid), and their hybrid (50/50) nanofibrous mats containing thymol as an herbal drug for effective wound healing. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 129, n. 2, p. 756–766, 2013.

KATSOGIANNIS, K. A. G.; VLADISAVLJEVIĆ, G. T.; GEORGIADOU, S. Porous electrospun polycaprolactone fibers: Effect of process parameters. **Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics**, v. 54, n. 18, p. 1878–1888, 2016.

KATTI, D. S. et al. Bioresorbable nanofiber-based systems for wound healing and drug delivery: Optimization of fabrication parameters. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 70B, n. 2, p. 286–296, 15 ago. 2004. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/jbm.b.30041>>.

KHOSHNEVISAN, K. et al. Cellulose acetate electrospun nanofibers for drug delivery systems: Applications and recent advances. **Carbohydrate Polymers**, v. 198, p. 131–141, out. 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0144861718307264>>.

KIM, J. H. et al. Synthesis of aligned TiO₂ nanofibers using electrospinning. **Applied Sciences (Switzerland)**, v. 8, n. 2, 2018.

KIRBY, P. Quality of life, exudate management and the Biatain foam dressing range. **British journal of nursing (Mark Allen Publishing)**, v. 17, n. 15, 2008.

KO, J. E. et al. Nanofiber mats composed of a chitosan-poly(d,l-lactic-co-glycolic acid)-poly(ethylene oxide) blend as a postoperative anti-adhesion agent. **Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials**, v. 105, n. 7, p. 1906–1915, 2017.

LEREN, L. et al. Pain in persons with chronic venous leg ulcers: A systematic review and meta-analysis. **International Wound Journal**, v. 17, n. 2, p. 466–484, 2020.

LI, X. et al. Effect of electric field on the morphology and mechanical properties of electrospun fibers. **RSC Advances**, v. 6, n. 56, p. 50666–50672, 2016.

LI, Y. et al. Electrospun poly(lactic acid)/chitosan core-shell structure nanofibers from homogeneous solution. **Carbohydrate Polymers**, v. 90, n. 4, p. 1445–1451, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.07.013>>.

LIMA, R. B. Nanofibras de Materiais Biológicos. 2013.

LIU, M. et al. Electrospun nanofibers for wound healing. **Materials Science and Engineering C**, v. 76, p. 1413–1423, 2017a. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2017.03.034>>.

LIU, S.-J. et al. Electrospun PLGA/collagen nanofibrous membrane as early-stage wound dressing. **Journal of Membrane Science**, v. 355, n. 1–2, p. 53–59, jun. 2010.

LIU, X. et al. Electrospinnability of Poly Lactic-co-glycolic Acid (PLGA): the Role of Solvent Type and Solvent Composition. **Pharmaceutical Research**, v. 34, n. 4, p. 738–749, 2017b.

LIU, X. et al. Ciprofl oxacin-loaded sodium alginate / poly (lactic-co-glycolic acid) electrospun fi brous mats for wound healing. v. 123, n. October 2017, p. 42–49, 2018a.

LIU, X. et al. Ciprofloxacin-loaded sodium alginate/poly (lactic-co-glycolic acid) electrospun fibrous mats for wound healing. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 123, n. November 2017, p. 42–49, 2018b.

LUZIO, A. et al. Electrospun polymer fibers for electronic applications. **Materials**, v. 7, n. 2, p. 906–947, 2014.

MA, X. et al. Hollow, Rough, and Nitric Oxide-Releasing Cerium Oxide Nanoparticles for Promoting Multiple Stages of Wound Healing. **Advanced Healthcare Materials**, v. 8, n. 16, p. 1900256, 10 ago. 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adhm.201900256>>.

MARSTON, W. A. Dermagraft®, a bioengineered human dermal equivalent for the treatment of chronic nonhealing diabetic foot ulcer. **Expert Review of Medical Devices**, v. 1, n. 1, p. 21–31, 9 set. 2004. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/17434440.1.1.21>>.

MARTINS, C. et al. Functionalizing PLGA and PLGA Derivatives for Drug Delivery and Tissue Regeneration Applications. **Advanced Healthcare Materials**, v. 7, n. 1, p. 1701035, jan. 2018a. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/adhm.201701035>>.

MARTINS, C. et al. Functionalizing PLGA and PLGA Derivatives for Drug Delivery and Tissue Regeneration Applications. **Advanced Healthcare Materials**, v. 7, n. 1, p. 1701035, jan. 2018b.

MELE, E. Electrospinning of natural polymers for advanced wound care: Towards responsive and adaptive dressings. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 4, n. 28, p. 4801–4812, 2016.

MEMIC, A. et al. Latest Progress in Electrospun Nanofibers for Wound Healing Applications. **ACS Applied Bio Materials**, v. 2, n. 3, p. 952–969, 2019.

MENG, Z. X. et al. Preparation and characterization of electrospun PLGA/gelatin

nanofibers as a potential drug delivery system. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 84, n. 1, p. 97–102, 2011.

MERLINI, C. **DESENVOLVIMENTO DE MEMBRANAS ELETROFIADAS DE POLI (FLUORETO DE VINILIDENO) COM POLIPIRROL PARA APLICAÇÃO EM SENSORES DE COMPRESSÃO**. 2014. Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC, 2014.

MERLINI, C. et al. A comparative study of aligned and random electrospun mats of thermoplastic polyurethane and conductive additives based on polypyrrole. **Polymer Testing**, v. 70, n. July, p. 486–497, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2018.08.002>>.

MIGUEL, S. P. et al. An overview of electrospun membranes loaded with bioactive molecules for improving the wound healing process. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 139, p. 1–22, jun. 2019a.

MIGUEL, S. P. et al. An overview of electrospun membranes loaded with bioactive molecules for improving the wound healing process. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 139, p. 1–22, jun. 2019b. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939641119300530>>.

MIR, M. et al. Synthetic polymeric biomaterials for wound healing: a review. **Progress in Biomaterials**, v. 7, n. 1, p. 1–21, 2018a.

MIR, M. et al. Synthetic polymeric biomaterials for wound healing: a review. **Progress in Biomaterials**, v. 7, n. 1, p. 1–21, 2018b. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s40204-018-0083-4>>.

MIRDAILAMI, O. et al. Controlled release of rhEGF and rhbFGF from electrospun scaffolds for skin regeneration. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 103, n. 10, p. 3374–3385, out. 2015. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbm.a.35479>>.

MORE, N. et al. Electrospun mat of thermal-treatment-induced nanocomposite hydrogel of polyvinyl alcohol and cerium oxide for biomedical applications. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 137, n. 46, p. 1–13, 2020.

MOTAMEDI, A. S. et al. Effect of electrospinning parameters on morphological

properties of PVDF nanofibrous scaffolds. **Progress in Biomaterials**, v. 6, n. 3, p. 113–123, 2017.

NAEIMIRAD, M. et al. Recent advances in core/shell bicomponent fibers and nanofibers: A review. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 135, n. 21, p. 28–30, 2018.

NGUYEN, T. T. T. et al. Characteristics of curcumin-loaded poly (lactic acid) nanofibers for wound healing. **Journal of Materials Science**, v. 48, n. 20, p. 7125–7133, 2013.

NIAOUNAKIS, M. **BIOPOLYMERS: APPLICATIONS AND TRENDS**. [s.l.] Matthew Deans, 2015.

NING, J. et al. Argon mitigates impaired wound healing process and enhances wound healing in vitro and in vivo. **Theranostics**, v. 9, n. 2, p. 477–490, 2019.

NOROUZI, M.; NAZARI, B.; MILLER, D. W. Electrospun-based systems in cancer therapy. In: **Electrospun Materials for Tissue Engineering and Biomedical Applications**. [s.l.] Elsevier, 2017. p. 337–356.

PANT, B.; PARK, M.; PARK, S. J. Drug delivery applications of core-sheath nanofibers prepared by coaxial electrospinning: A review. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 7, 2019.

PELIPENKO, J. et al. The impact of relative humidity during electrospinning on the morphology and mechanical properties of nanofibers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 456, n. 1, p. 125–134, nov. 2013. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517313007254>>.

PORPORATO, P. E. et al. Lactate stimulates angiogenesis and accelerates the healing of superficial and ischemic wounds in mice. **Angiogenesis**, v. 15, n. 4, p. 581–592, 2012.

POWERS, J. G. et al. Wound healing and treating wounds. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 74, n. 4, p. 607–625, abr. 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962215021830>>.

RANJBAR-MOHAMMADI, M. et al. Antibacterial performance and in vivo diabetic wound healing of curcumin loaded gum tragacanth/poly(ϵ -caprolactone) electrospun

- nanofibers. **Materials Science and Engineering: C**, v. 69, p. 1183–1191, dez. 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092849311630813X>>.
- RAZA, Z. A.; MUNIM, S. A.; AYUB, A. Recent developments in polysaccharide-based electrospun nanofibers for environmental applications. **Carbohydrate Research**, v. 510, n. May, p. 108443, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.carres.2021.108443>>.
- REIS, M. B. et al. Lipoxin A4 encapsulated in PLGA microparticles accelerates wound healing of skin ulcers. **PLOS ONE**, v. 12, n. 7, p. e0182381, 28 jul. 2017. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0182381>>.
- REZVANI GHOMI, E. et al. Wound dressings: Current advances and future directions. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 136, n. 27, p. 1–12, 2019.
- RIEGER, K. A.; BIRCH, N. P.; SCHIFFMAN, J. D. Designing electrospun nanofiber mats to promote wound healing – a review. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 1, n. 36, p. 4531, 2013a. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=C5TC02043C>>.
- RIEGER, K. A.; BIRCH, N. P.; SCHIFFMAN, J. D. Designing electrospun nanofiber mats to promote wound healing – a review. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 1, n. 36, p. 4531, 2013b.
- RINAUDO, M. Main properties and current applications of some polysaccharides as biomaterials. **Polymer International**, v. 57, n. 3, p. 397–430, mar. 2008. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/pi.2378>>.
- ROŠIĆ, R. et al. Electrospun chitosan/peo nanofibers and their relevance in biomedical application. **IFMBE Proceedings**, v. 37, p. 1296–1299, 2011.
- RYAN, B. J.; PODUSKA, K. M. Roughness effects on contact angle measurements. **American Journal of Physics**, v. 76, n. 11, p. 1074–1077, nov. 2008. Disponível em: <<http://aapt.scitation.org/doi/10.1119/1.2952446>>.
- SÁ, N. G. de. Desenvolvimento de fibras de poli(ácido láctico)/poli(óxido de etileno) via eletrofiação. **קארן**, n. 8.5.2017, p. 2003–2005, 2022.
- SAHANA, T. G.; REKHA, P. D. Biopolymers: Applications in wound healing and skin tissue engineering. **Molecular Biology Reports**, v. 45, n. 6, p. 2857–2867, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11033-018-4296-3>>.

SANCHEZ, C.; PARTSCH, H. Healing of an arterial leg ulcer by compression bandaging: A case report. **Journal of Wound Care**, v. 26, p. S18–S22, 2017.

SANTOS, T. M. B. K. dos. **FABRICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE PLACAS PARA FIXAÇÃO DE FRATURA ÓSSEA PRODUZIDAS COM BIOCAMPÓSITOS DE POLI (ÁCIDO LÁTICO-CO-ÁCIDO GLICÓLICO) (PLGA) E FOSFATOS DE CÁLCIO (Ca/P)**. 2018. 1 2018. Disponível em: <<http://www.fao.org/3/I8739EN/i8739en.pdf><http://dx.doi.org/10.1016/j.adolescence.2017.01.003><http://dx.doi.org/10.1016/j.chilyouth.2011.10.007><https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23288604.2016.1224023><http://pdx.sagepub.com/lookup/doi/10>>.

SCHIEFFERDECKER, V. de M. et al. Comparative Study of the Structure and Properties of Poly(Vinylidene Fluoride)/Montmorillonite-Polypyrrole Nanocomposites Prepared by Electrospinning and Solution Casting. **Frontiers in Materials**, v. 6, n. August, p. 1–12, 2019.

SCHIEFFERDECKER, V. de M. **DESENVOLVIMENTO DE MEMBRANAS DE POLI(FLUORETO DE VINILIDENO) COM MONTMORILONITA-POLPIRROL PARA APLICAÇÃO EM BLINDAGEM ELETROMAGNÉTICA**. 2019. UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA, 2019.

SENTHIL, R. et al. Electrospun poly(vinyl) alcohol/collagen nanofibrous scaffold hybridized by graphene oxide for accelerated wound healing. **The International Journal of Artificial Organs**, v. 41, n. 8, p. 467–473, 30 ago. 2018. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0391398818775949>>.

SEVERINO, P. et al. Polímeros Usados como Sistemas de Transporte de Princípios Ativos. **Polímeros**, v. 21, n. 5, p. 361–368, 2011.

SHAHVERDI, S. et al. Fabrication and structure analysis of poly(lactide-co-glycolic acid)/silk fibroin hybrid scaffold for wound dressing applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 473, n. 1–2, p. 345–355, out. 2014. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517314005201>>.

SHEN, Y. et al. Electrospun acid-neutralizing fibers for the amelioration of inflammatory response. **Acta Biomaterialia**, v. 97, p. 200–215, 2019.

SIMON, L. **Desenvolvimento de nanocompósito eletrofiado de poli(fluoreto de**

vinilideno) com nanoplaças de grafeno funcionalizadas com líquido iônico por método não-covalente para aplicação em sensores de compressão piezoresistivos. 2022. 2022.

SINGER, A. J.; CLARK, R. A. F. Cutaneous Wound Healing. **New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 10, p. 738–746, 2 set. 1999. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199909023411006>>.

SOFI, H. S. et al. Novel lavender oil and silver nanoparticles simultaneously loaded onto polyurethane nanofibers for wound-healing applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 569, p. 118590, out. 2019. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517319306350>>.

SOLABERRIETA, I. et al. **Encapsulation of bioactive compounds from aloe vera agrowastes in electrospun poly (ethylene oxide) nanofibers** *Polymers*, 2020. .

SOSCIA, D. A. et al. Antibiotic-loaded PLGA nanofibers for wound healing applications. **Advanced Engineering Materials**, v. 12, n. 4, p. 83–88, 2010.

SOUSA, B. C. de. **AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES PIEZORESISTIVAS DE MEMBRANAS ELETROFIADAS DE POLIURETANO TERMOPLÁSTICO/ NANOTUBOS DE CARBONO PARA APLICAÇÃO EM SENSORES DE COMPRESSÃO.** 2020. 2020.

SPENTZOURIS, G.; LABROPOULOS, N. The Evaluation of Lower-Extremity Ulcers. **Seminars in Interventional Radiology**, v. 26, n. 04, p. 286–295, 17 dez. 2009. Disponível em: <<http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0029-1242204>>.

STAPAIT, C. C. **DESENVOLVIMENTO DE MEMBRANAS ELETROFIADAS INTELIGENTES DE POLI(FLUORETO DE VINILIDENO) CONTENDO PIGMENTO TERMOCRÔMICO PARA USO EM SENSORES DE TEMPERATURA.** 2021.

STRAIN, I. N. et al. Electrospinning of recycled PET to generate tough mesomorphic fibre membranes for smoke filtration. **Journal of Materials Chemistry A**, v. 3, n. 4, p. 1632–1640, 2015.

SYLVESTER, M. A.; AMINI, F.; TAN, C. K. Electrospun nanofibers in wound healing. **Materials Today: Proceedings**, n. November 2018, 2017a. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.05.686>>.

SYLVESTER, M. A.; AMINI, F.; TAN, C. K. Electrospun nanofibers in wound healing. **Materials Today: Proceedings**, n. November 2018, 2017b.

TANRIVERDI, S. T. et al. In-vitro evaluation of dexpanthenol-loaded nanofiber mats for wound healing. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 17, n. 3, p. 387–394, 2018.

TAYLOR, G. I. Disintegration of water drops in an electric field. **Proceedings of the Royal Society of London. Series A. Mathematical and Physical Sciences**, v. 280, n. 1382, p. 383–397, jul. 1964a.

TAYLOR, G. I. Disintegration of water drops in an electric field. **Proceedings of the Royal Society of London. Series A. Mathematical and Physical Sciences**, v. 280, n. 1382, p. 383–397, 28 jul. 1964b. Disponível em:
<<https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rspa.1964.0151>>.

TAYLOR, G. I. Electrically driven jets. **Proceedings of the Royal Society of London. A. Mathematical and Physical Sciences**, v. 313, n. 1515, p. 453–475, 2 dez. 1969. Disponível em: <<https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rspa.1969.0205>>.

TIAN, Y. et al. Electrospun membrane of cellulose acetate for heavy metal ion adsorption in water treatment. **Carbohydrate Polymers**, v. 83, n. 2, p. 743–748, jan. 2011. Disponível em:
<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0144861710006910>>.

TONET, M. D. **Desenvolvimento de membranas eletrofiadas de Poliuretano termoplástico com diferentes proporções de cristal líquido colunar hexagonal**. 2021. 2021.

TOTTOLI, E. M. et al. Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound care and regeneration. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 8, p. 1–30, 2020.

TREVISOL, T. C. Filmes em mono e bicamada de alginate e carboximetilcelulose com liberação controlada de diclofenaco de sódio. p. 142, 2018.

UNALAN, I. et al. Biocompatibility of plasma-treated poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) nanofiber mats modified by silk fibroin for bone tissue regeneration. **Materials Science and Engineering C**, v. 68, p. 842–850, 2016.

- VARSHOSAZ, J. et al. Composite poly(vinyl alcohol)/poly(vinyl acetate) electrospun nanofibrous mats as a novel wound dressing matrix for controlled release of drugs. **International Journal of Nanomedicine**, p. 993, maio 2011. Disponível em: <<http://www.dovepress.com/composite-polyvinyl-alcoholpolyvinyl-acetate-electrospun-nanofibrous-m-peer-reviewed-article-IJN>>.
- VASHISTH, P. et al. Antiproliferative activity of ferulic acid-encapsulated electrospun PLGA/PEO nanofibers against MCF-7 human breast carcinoma cells. **3 Biotech**, v. 5, n. 3, p. 303–315, 2015.
- VELASCO, M. Diagnostic and treatment of leg ulcers. **Actas Dermo-Sifiliograficas**, v. 102, n. 10, p. 780–790, 2011.
- VELNAR, T.; BAILEY, T.; SMRKOLJ, V. The Wound Healing Process: An Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. **Journal of International Medical Research**, v. 37, n. 5, p. 1528–1542, out. 2009. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/147323000903700531>>.
- VENKATRAJA, B. et al. Synthesis of Carboxymethyl Chitosan and Coating on Wound Dressing Gauze for Wound Healing. **Pakistan Journal of Biological Sciences**, v. 16, n. 22, p. 1438–1448, 1 dez. 2013. Disponível em: <<http://www.scialert.net/abstract/?doi=pjbs.2013.1438.1448>>.
- WANG, N. et al. Tortuously structured polyvinyl chloride/polyurethane fibrous membranes for high-efficiency fine particulate filtration. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 398, p. 240–246, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcis.2013.02.019>>.
- WANG, Z.; ZHAO, C.; PAN, Z. Porous bead-on-string poly(lactic acid) fibrous membranes for air filtration. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 441, p. 121–129, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcis.2014.11.041>>.
- WEE CHEAH, A. K.; CHONG, S. J.; TAN, B. K. Early experience with biobrane™ in Singapore in the management of partial thickness burns. **Proceedings of Singapore Healthcare**, v. 23, n. 3, p. 196–200, 2014.
- WIEGAND, C.; HEINZE, T.; HIPLER, U. C. Comparative in vitro study on cytotoxicity, antimicrobial activity, and binding capacity for pathophysiological factors in chronic wounds of alginate and silver-containing alginate. **Wound Repair and**

Regeneration, v. 17, n. 4, p. 511–521, 2009.

XIU, Y. et al. Relationship between Work of Adhesion and Contact Angle Hysteresis on Superhydrophobic Surfaces. **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 112, n. 30, p. 11403–11407, jul. 2008. Disponível em:
<<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jp711571k>>.

XU, Y. et al. Effect of different solvent systems on PHBV/PEO electrospun fibers. **RSC Advances**, v. 7, n. 7, p. 4000–4010, 2017.

YOO, H. S.; KIM, T. G.; PARK, T. G. Surface-functionalized electrospun nanofibers for tissue engineering and drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 61, n. 12, p. 1033–1042, 2009. Disponível em:
<<http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2009.07.007>>.

YOON, J. et al. Recent Progress in Coaxial Electrospinning: New Parameters, Various Structures, and Wide Applications. **Advanced Materials**, v. 30, n. 42, 2018a.

YOON, J. et al. Recent Progress in Coaxial Electrospinning: New Parameters, Various Structures, and Wide Applications. **Advanced Materials**, v. 30, n. 42, p. 1–23, 2018b.

YUAN, Z. et al. Ibuprofen-loaded electrospun fibrous scaffold doped with sodium bicarbonate for responsively inhibiting inflammation and promoting muscle wound healing in vivo. **Biomater. Sci.**, v. 2, n. 4, p. 502–511, 2014. Disponível em:
<<http://xlink.rsc.org/?DOI=C3BM60198F>>.

ZAHEDI, P. et al. A review on wound dressings with an emphasis on electrospun nanofibrous polymeric bandages. **Polymers for Advanced Technologies**, v. 21, n. 2, p. 77–95, 2010.

ZENG, J. et al. Influence of the drug compatibility with polymer solution on the release kinetics of electrospun fiber formulation. **Journal of Controlled Release**, v. 105, n. 1–2, p. 43–51, 2005.

ZHONG, S. P.; ZHANG, Y. Z.; LIM, C. T. Tissue scaffolds for skin wound healing and dermal reconstruction. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology**, v. 2, n. 5, p. 510–525, 2010.

APÊNDICE A

Curvas de primeiro aquecimento, resfriamento e segundo aquecimento da análise de calorimetria exploratória diferencial (DSC) das amostras de PLGA, PLGA_IBU, PLGA/PEO(70:30), PLGA/PEO(70:30)_IBU, PLGA/PEO(50:50), PLGA/PEO(50:50)_IBU e PLGA/PEO(30:70).

Figura 34 DSC PLGA puro.

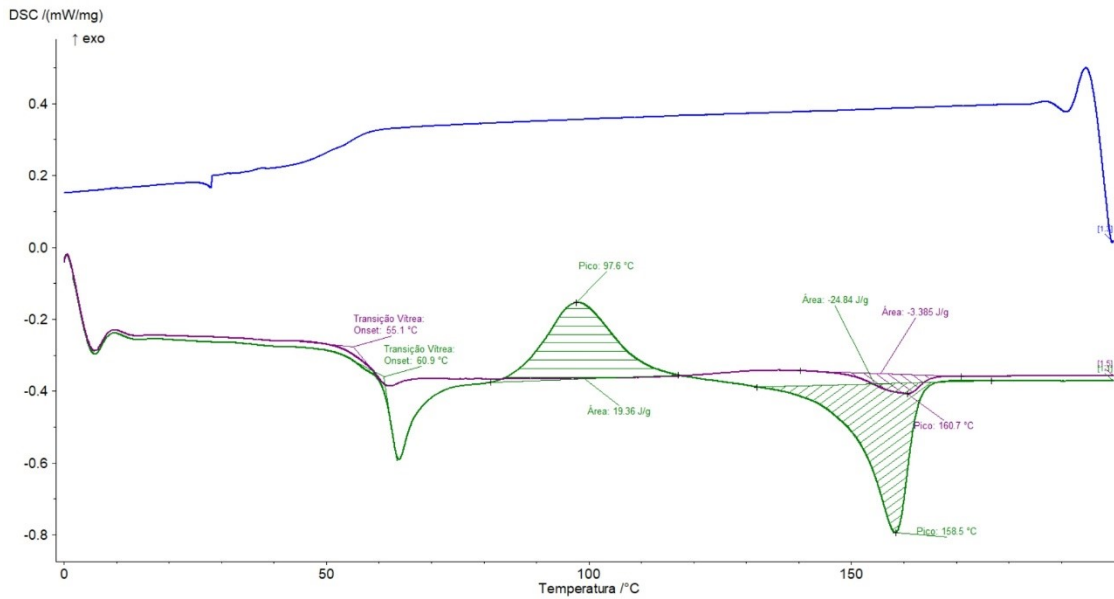


Figura 35 DSC PLGA_IBU.

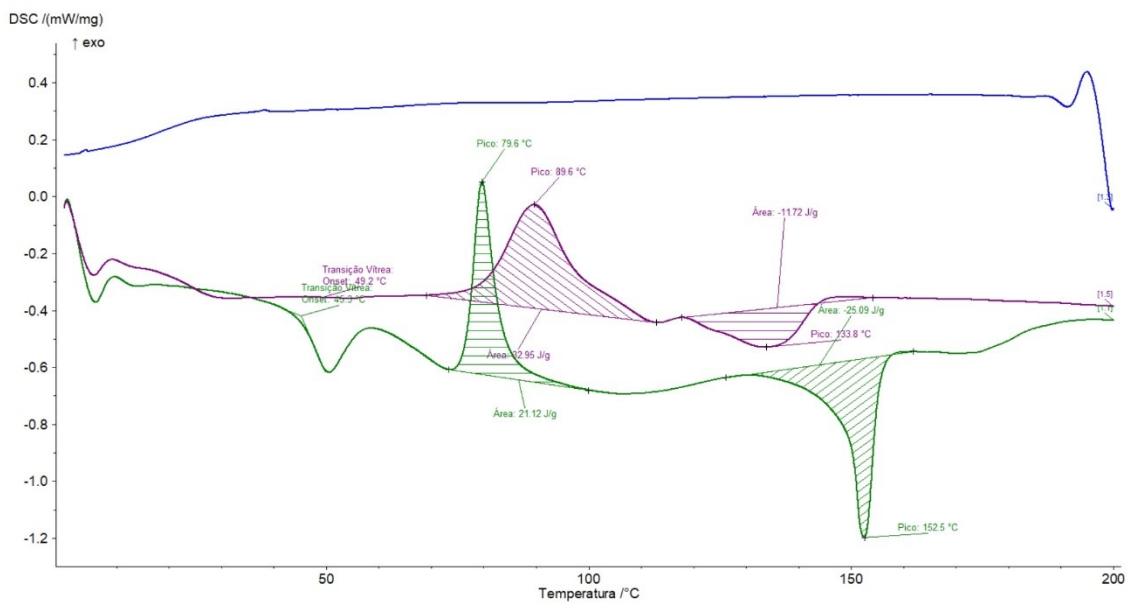


Figura 36 DSC PLGA/PEO(70:30).

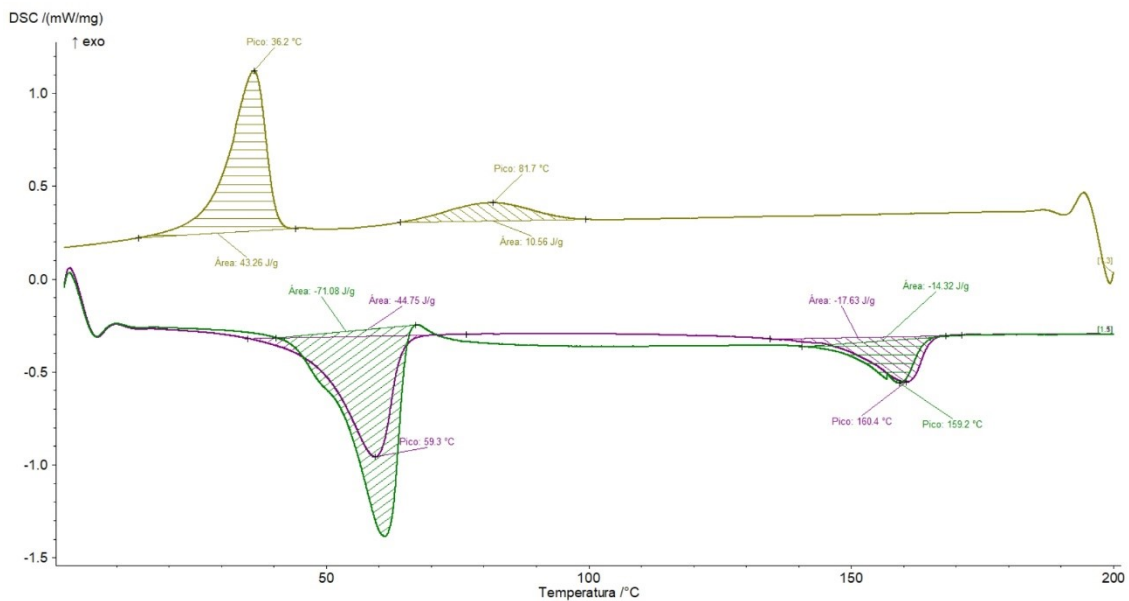


Figura 37 DSC PLGA/PEO(70:30)_IBU.

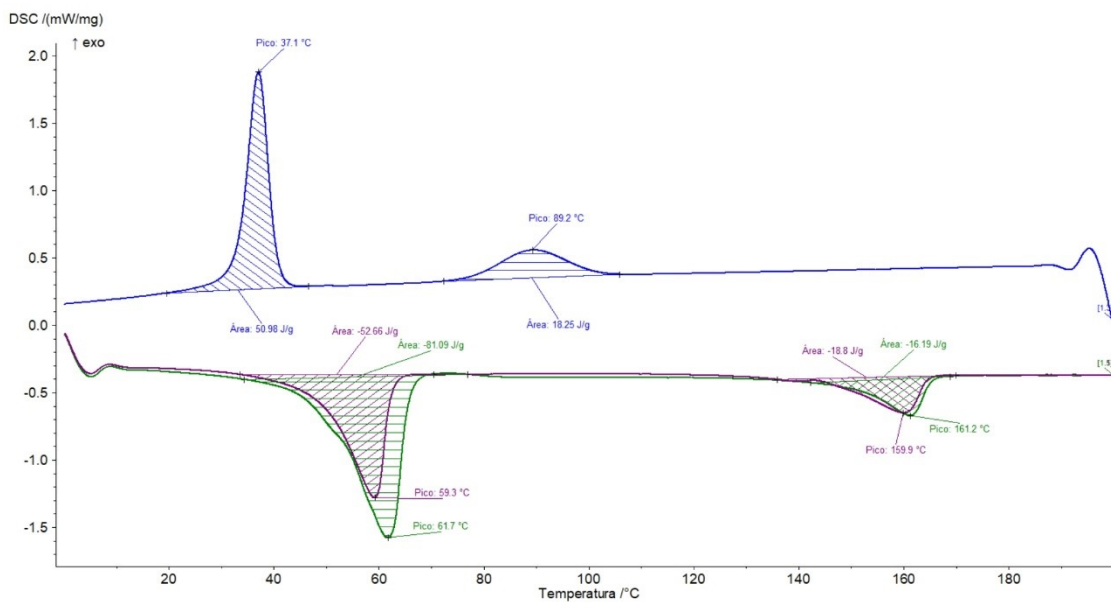


Figura 38 DSC PLGA/PEO(50:50).

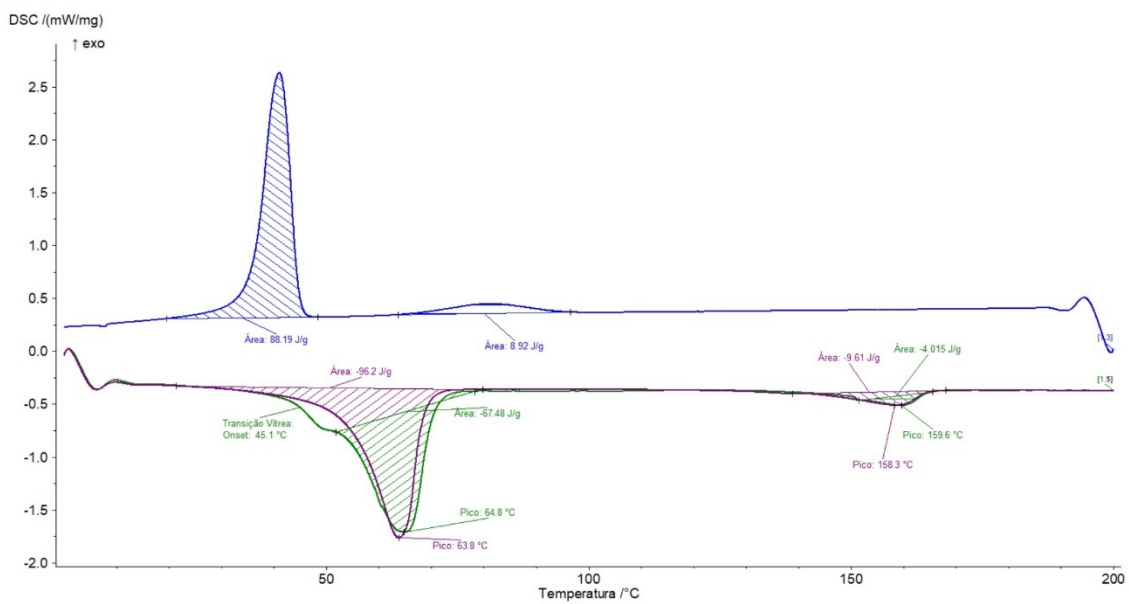


Figura 39 DSC PLGA/PEO(50:50)_IBU.

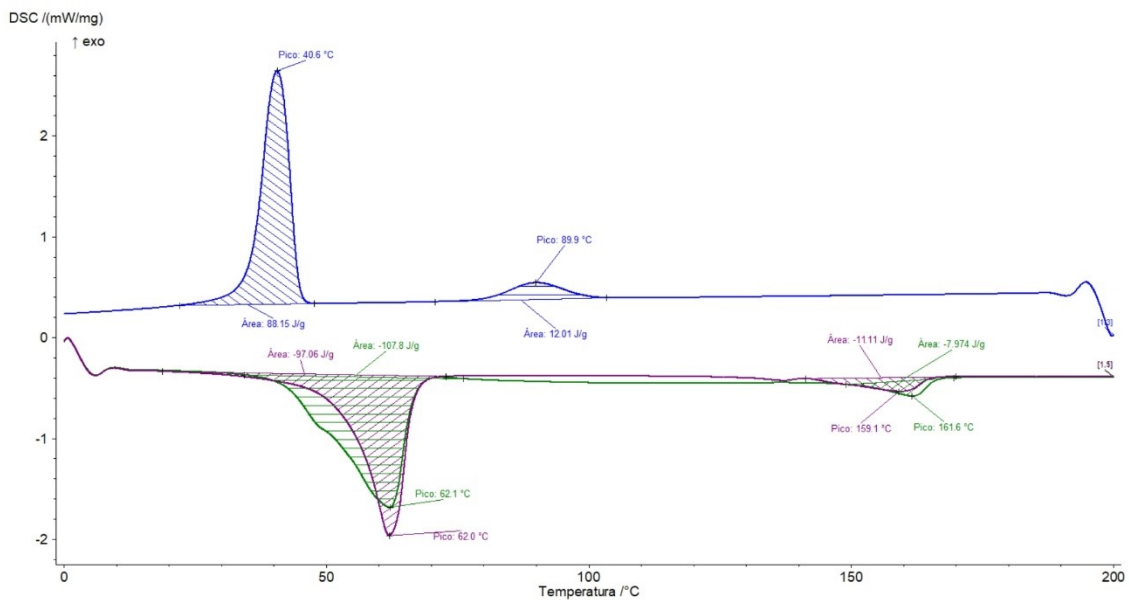
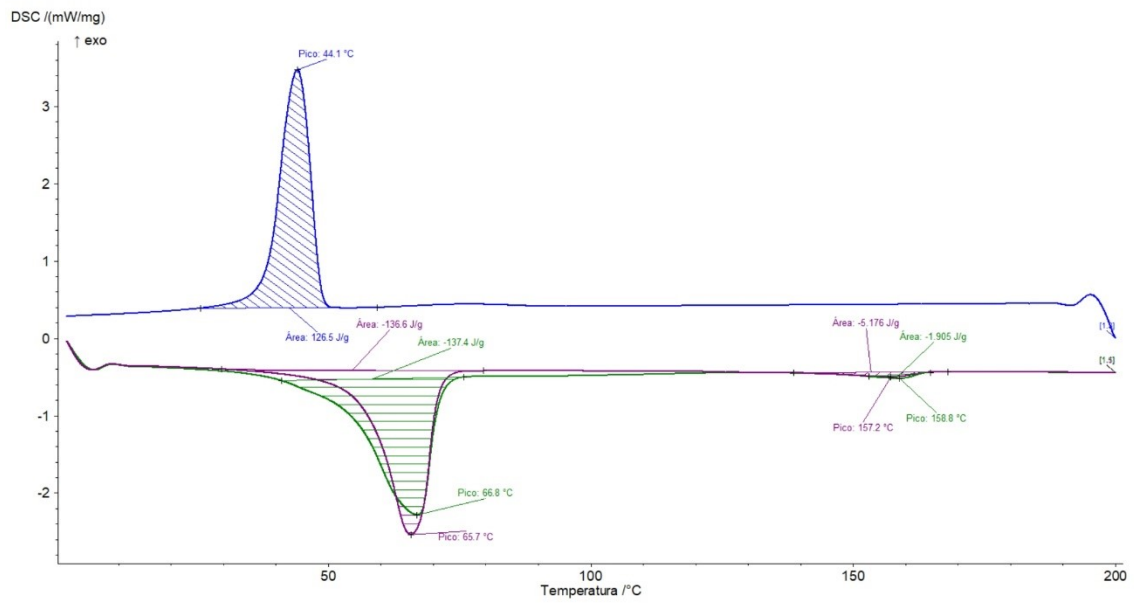


Figura 40 DSC PLGA/PEO(30:70).

APÊNDICE B

Tabela com os valores calculados referentes à análise de Intumescimento para as amostras de PLGA, PLGA_IBU, PLGA/PEO(70:30), PLGA/PEO(70:30)_IBU, PLGA/PEO(50:50), PLGA/PEO(50:50)_IBU e PLGA/PEO(30:70) e PLGA/PEO(30:70)_IBU.

Tabela 9 Cálculo do Intumescimento percentual a partir das médias de massa inicial e final ensaiada.

| Amostras | t = 15 s | | t = 30 s | |
|---------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | Aumento (%) | DesvPad (%) | Aumento (%) | DesvPad (%) |
| PLGA | 279 | 83 | 119 | 38 |
| PLGA_IBU | 283 | 93 | 215 | 63 |
| PLGA/PEO(70:30) | 279 | 76 | 299 | 83 |
| PLGA/PEO(70:30)_IBU | 301 | 35 | 473 | 103 |
| PLGA/PEO(50:50) | 292 | 68 | 491 | 55 |
| PLGA/PEO(50:50)_IBU | 297 | 62 | 519 | 50 |
| PLGA/PEO(30:70) | 420 | 57 | 561 | 120 |
| PLGA/PEO(30:70)_IBU | 463 | 67 | 567 | 64 |